

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Univ.Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Visuelles Explorationsverhalten und FDG-PET  
basierte Hirnaktivierungen während eines  
räumlichen Navigationstests in realer Umgebung  
– ein sensibler Marker für Patienten mit leichter  
kognitiver Beeinträchtigung**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Philipp Werner  
aus Regensburg

2018

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Zwergal
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Robert Perneczky Prof. Dr. Martin Keck
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Florian Schöberl
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	8.11.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Vorwort.....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Das Konzept der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) .....	9
1.1.1 Definition und historischer Hintergrund .....	9
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie .....	11
1.1.3 Strukturelle und funktionelle Bildgebungsbefunde bei MCI-Patienten .....	12
1.1.4 Mögliche Verläufe bei MCI-Patienten.....	13
1.1.5 Limitationen des MCI-Konzeptes .....	13
1.2 Orientierung und Navigation im Raum .....	14
1.2.1 Hintergrund und Begriffsdefinition .....	14
1.2.2 Operationalisierung der Navigation .....	15
1.2.3 Egozentische Navigationsstrategie .....	15
1.2.4 Allozentrische Navigationsstrategie .....	19
1.2.5 Veränderungen des Navigationsverhaltens beim normalen Alterungsprozess und bei Demenz .....	24
1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	25
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
2.1 Patienten- und Kontrollgruppe – Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
2.2 Das Navigationsparadigma – Durchführung und Ablauf .....	29
2.2.1 Explorationsphase.....	29
2.2.2 Navigationsphase.....	30
2.2.3 Stereotype Lokomotion als Kontrollbedingung.....	30
2.3 Messung der Hirnaktivierungen während der realen Navigationsaufgabe mittels 18-Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG- PET) .....	32
2.3.1 Methodische Grundlagen .....	32
2.3.1 ECAT EXACT HR+ PET Scanner .....	33
2.3.2 Datenanalyse .....	33
2.4 Blickgesteuertes Kopfkamerasystem (EyeSeeCam).....	35
2.4.1 Grundlagen von Augenbewegungen und Augenbewegungsmessungen .....	35
2.4.2 EyeSeeCam - Datenaufzeichnung .....	36
2.4.3 EyeSeeCam - Datenanalyse .....	37
2.5 Statistische Analysen .....	39

---

<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1	Psychometrische Daten und Navigationsleistung der aMCI-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe .....	42
3.2	Visuelles Explorationsverhalten und Navigationsstrategie .....	45
3.3	Hirnaktivierungen und Korrelationsanalysen .....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Hirnaktivierungsmuster von aMCI-Patienten während einer Navigationsaufgabe in realer Umgebung .....	52
4.2	Navigationsleistung und –verhalten der aMCI-Patienten .....	54
4.3	Räumliche Navigation beim physiologischen Altern, bei MCI- sowie Demenzpatienten .....	58
4.4	Limitationen der vorliegenden Studie .....	59
4.5	Zusammenfassung .....	60
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>77</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>78</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MCI: Synonyme und unterschiedliche Konzepte.....	9
Abbildung 2: Einteilung der verschiedenen MCI-Subtypen nach Petersen.....	10
Abbildung 3: MCI-Subtypen und zu Grunde liegende Ätiologien. ....	11
Abbildung 4: Die Rolle „ideothetischer cues“ im egozentrischen Referenzrahmen .....	17
Abbildung 5: Allozentrische Navigation in der Übersicht.....	20
Abbildung 6: Modellhafte Betrachtungen der räumlichen Navigation.....	23
Abbildung 7: Darstellung des Navigationsparadigmas mit den einzelnen Zielen, Routen sowie dem exakten Ablauf.....	31
Abbildung 8: Zeitlicher Ablauf der FDG-PET-Messungen.....	35
Abbildung 9: Blickgesteuertes Kopfkamerasystem (EyeSeeCam).....	37
Abbildung 10: Blickpositionen/Blickfeld und Sakkaden .....	38
Abbildung 11: Annotation der Kameradaten und Erstellung individueller Navigogramme .....	40
Abbildung 12: Detaillierte prozentuale Analyse der visuellen Fixationen. ....	41
Abbildung 13: Navigationsleistung im Gruppenvergleich .....	44
Abbildung 14: Darstellung des Blickfeldes und der Sakkaden .....	45
Abbildung 15: Darstellung der Wegtrajektorien und Blickfixationen.....	48
Abbildung 16: Verwendung der Abkürzungsstrecke während des Navigationstests im Gruppenvergleich. ....	49
Abbildung 17: Hirnaktivierungen im FDG-PET während der Navigationsaufgabe .....	50
Abbildung 18: Direkter Gruppenvergleich der Hirnaktivierungen (Navigation vs. Lokomotion) .....	50
Abbildung 19: Korrelationsanalysen der Hirnaktivierungen bei den aMCI-Patienten....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenvergleich aMCI-Patienten und Kontrollpersonen .....	29
Tabelle 2: Übersicht der 15 Einzelrouten während der Navigationsphase.....	32
Tabelle 3: CERAD-Ergebnisse der einzelnen aMCI-Patienten. ....	42
Tabelle 4: CERAD-Ergebnisse der einzelnen Normalpersonen aus der Kontrollgruppe.....	43
Tabelle 5: CERAD-Ergebnisse im Gruppenvergleich.....	43
Tabelle 6: Darstellung der einzelnen quantitativen Parameter des visuellen Explorationsverhaltens und der zurückgelegten Navigationstrajektorie im direkten Gruppenvergleich.....	47
Tabelle 7: Verschiedene Korrelationsanalysen in der aMCI- und Kontrollgruppe.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
aMCI	amnesic mild cognitive impairment
BBB-Modell	Byrne-, Becker-, Burgess-Modell
BDI	Beck's Depression Inventory
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
F-18-FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Ktr	Kontrollgruppe
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MCI	mild cognitive impairment
MD-MCI	Multiple-domain mild cognitive impairment
MLT	mesialer Temporallappen
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWM	Morris water maze
naMCI	non-amnesic mild cognitive impairment
NIfTi	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OFC	orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PPA	parahippocampale place area
RSC	retrospleniale Kortexareale
TMT-B	Trail Making Test B

---

SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
SD-MCI	Single-domain mild cognitive impairment
VR	Virtuelle 3D-Realität

## Vorwort

Als Folge der demographischen Entwicklung in Deutschland in den letzten Jahrzehnten und vor allem der zukünftig zu erwartenden wird der Anteil der über 65-jährigen weiter zunehmend sein, auch wenn sich dieser Anteil bereits im letzten Jahrhundert vervierfacht hat (Weyerer und Bickel, 2006).

Damit einhergehen wird zwangsläufig auch eine Zunahme in den Morbiditäten, im Besonderen auch eine Zunahme der absoluten Anzahl von Patienten mit Demenzerkrankungen (Ritchie und Lovestone, 2002). Mittlerweile sind bereits ca. 1,4 Millionen Menschen in Deutschland von Demenzerkrankungen betroffen. Der erwartete weitere Anstieg dieser liegt in der mit dem Alter ansteigenden Prävalenz begründet. So nimmt diese rapide und nicht-linear von ca. 0,6-0,8% in der Altersgruppe der 60- bis 64-Jährigen auf ca. 15-20% im Alter von über 80 Lebensjahren bis zu über 30% bei über 90-Jährigen zu (Ziegler und Doblhammer, 2009).

In den Focus ist dadurch die Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen gerückt, da sich immer mehr abzeichnet, dass eine positive Beeinflussung des Weiteren Krankheitsverlaufs nur in den frühen Krankheitsstadien bzw. in der Prodromalphase möglich erscheint (Graham *et al.*, 2017).

Daher wurde das Konzept der leichten kognitiven Beeinträchtigung (mild cognitive impairment bzw. MCI) entwickelt. Dieser Begriff subsummiert all jene, welche leichte, bislang nicht alltagsrelevant gewordene kognitive Defizite bemerken, die einerseits über den normalen Alterungsprozess hinausgehen, andererseits jedoch nicht dem Vollbild einer Demenz entsprechen. Diese Gruppe stellt zugleich diejenigen Patienten dar, welche möglichen zukünftigen Therapieansätzen zugeführt werden sollen. So wird ersichtlich, dass die Entwicklung reliabler testpsychologischer Verfahren bzw. Untersuchungen mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität zur Erfassung dieses Zielkollektivs ganz oben auf der Agenda von Politik und Wissenschaft steht.

Mit dieser Fragestellung wurde in der folgenden Arbeit gezielt ein Navigationstest in realer Umgebung an einer MCI-Kohorte im Vergleich zu einer altersäquivalenten Gruppe gesunder Probanden untersucht.



# 1 Einleitung

## 1.1 Das Konzept der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI)

### 1.1.1 Definition und historischer Hintergrund

Zur Beschreibung leichter, noch nicht das Alltagsleben signifikant beeinträchtigender kognitiver Defizite in fortgeschrittenem Lebensalter als mögliches Prodromalstadium einer Demenzerkrankung wurden seit dem Jahre 1946 eine Vielzahl von Nomenklaturen verwendet (siehe Abb. 1). Inhaltlich gemein ist all diesen Bezeichnungen das Faktum, dass es sich um kognitive Defizite leichter Ausprägung handelt, welche bei den Betroffenen die Unabhängigkeit im Alltag nicht einschränken.

#### Unterschiedliche Konzepte und Synonyme der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Alter (Zaudig 1999)

- Vorzeitiger Versagenszustand im Alter (Behringer u. Mallison 1949)
- *Benign senescent forgetfulness*/gutartige Altersvergesslichkeit (Kral 1962)
- *Limited dementia* (Gurland et al. 1977, 1982)
- *Questionable dementia* (Hughes et al. 1982)
- *Mild cognitive decline* (Reisberg et al. 1982)
- *Mild dementia* (Henderson u. Huppert 1984)
- *Minimal dementia* (Roth et al. 1986)
- *Age-associated memory impairment* (AAMI, Crook et al. 1986)
- *Age-consistent memory impairment* (ACMI, Blackford u. LaRue 1989)
- *Late-life forgetfulness* (LLF, Blackford u. LaRue 1989)
- Leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB)/*mild cognitive impairment* (MCI, Zaudig et al. 1991, Zaudig 1992, 1995, 1999)
- Leichte Vergesslichkeit/*mild forgetfulness* (Cooper et al. 1992)
- *Ageing-associated cognitive decline* (AACD, Levy 1994)
- *Cognitively impaired not demented* (CIND, Ebly et al. 1995)
- *Sub-clinical senescent cognitive disorder* (Ritchie et al. 1996)
- *Mild cognitive impairment* (MCI, Petersen et al. 1999)
- *Amnesic MCI* (Petersen et al. 2001)

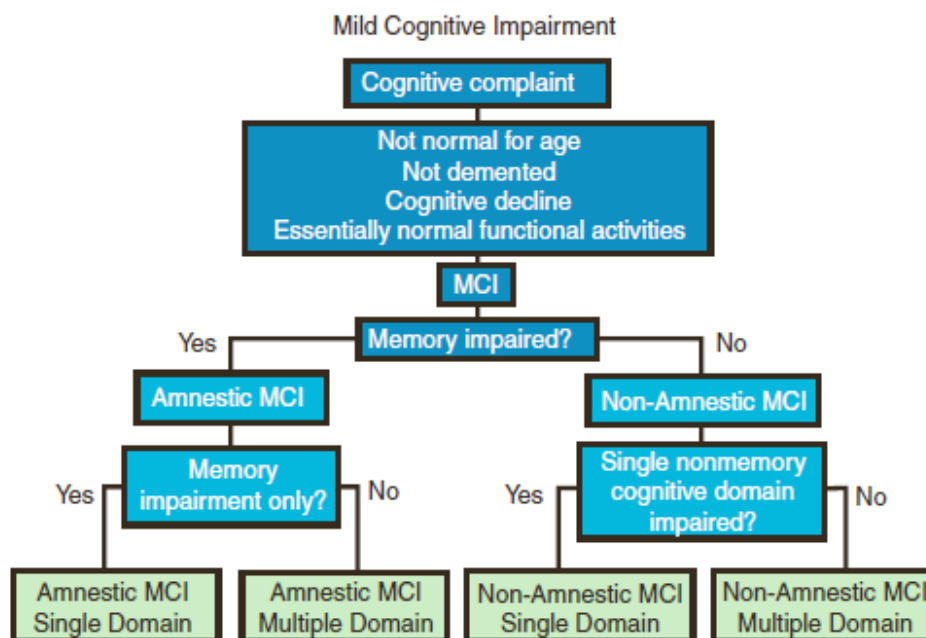
**Abbildung 1: MCI: Synonyme und unterschiedliche Konzepte** (aus Förstl 2009).

Der aktuell gebräuchliche Fachterminus der *leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI)* wurde eingeführt und geprägt durch die Arbeitsgruppe um Petersen et al. (1999). Ge-

mäß der Definition von Petersen müssen bei MCI-Patienten subjektive, bestenfalls fremdanamnestisch durch Angehörige bestätigte Gedächtnis- bzw. kognitive Defizite vorliegen, welche sich auch in einer entsprechenden testpsychologischen Untersuchung objektiv feststellen lassen. Dabei soll das Ausmaß der Defizite noch nicht so erheblich sein, sodass das Verrichten alltäglicher Aufgaben ohne fremde Hilfe weiterhin möglich ist und dementsprechend die Diagnosekriterien einer Demenz noch nicht erfüllt sind (Petersen *et al.*, 1999; Winblad *et al.*, 2004).

Im Jahre 2003 wurde von Lopez *et al.* ein erster Versuch einer weiteren Differenzierung des heterogenen MCI-Kollektivs in Subgruppen vorgenommen. So wurden ein amnestischer (aMCI) und nicht-amnestischer (naMCI) Subtyp voneinander abgegrenzt.

In Anlehnung an diese erste grobe Einteilung war es erneut die Arbeitsgruppe um Petersen im Jahre 2004, welche die bis heute gültige Einteilung der MCI-Patienten vollzog. Nach der Aufspaltung in die beiden Obergruppen aMCI und naMCI erfolgt abhängig vom Ausprägungsgrad der kognitiven Defizite eine weitere Unterteilung in Single-domain-MCI (SD-MCI) und Multiple-domain-MCI (MD-MCI) für beide übergeordneten Gruppen (siehe Abb. 2). Dabei versteht man unter SD-MCI, dass Defizite nur in einem Teilbereich der Kognition vorhanden sind, während bei den MD-MCI-Patienten schon mehrere Teilbereiche betroffen sind.



**Abbildung 2: Einteilung der verschiedenen MCI-Subtypen nach Petersen** (aus Petersen 2004).

Insgesamt verfolgt das MCI-Konzept das Ziel, frühzeitig diejenigen im mittleren und höheren Lebensalter mit erworbenen kognitiven Funktionseinbußen zu identifizieren,

deren Risiko folglich für die Entwicklung einer Demenz verglichen mit altersäquivalenten Vergleichspersonen erhöht ist.

### 1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Es finden sich zum Teil sehr unterschiedliche Angaben zur MCI-Prävalenz. Diese reichen in der Altersgruppe der über 65-jährigen von 3-19% (Gauthier *et al.*, 2006) bis sogar 5-29% bei Ritchie (2004). Das mag vor allem daran liegen, dass sich die leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) als kodierfähige Diagnose ebenso wenig flächendeckend etabliert hat wie die formulierten und bestehenden Diagnosekriterien.

Auch ätiologisch sind die MCI-Kollektive nicht einheitlich. So können neben primär neurodegenerativen Veränderungen ebenso vaskuläre Läsionen, eine Mischung aus beidem, sowie auch metabolische oder sogar psychiatrische Erkrankungen zum klinisch nicht sicher unterscheidbaren Phänotyp der leichten kognitiven Beeinträchtigung führen (Winblad *et al.*, 2004).

Auch dazu verfasste Petersen mit seiner Arbeitsgruppe eine entsprechende Abbildung, welche die verschiedenen möglichen zu Grunde liegenden Ätiologien im Überblick darstellen soll (siehe Abb. 3).

			Cause			
			Degenerative	Vascular	Psychiatric	Medical disorders
Clinical classification	Amnesic mild cognitive impairment	Single domain	Alzheimer's disease		Depression	
		Multiple domain	Alzheimer's disease	Vascular dementia	Depression	
	Non-amnesic mild cognitive impairment	Single domain	Frontotemporal dementia			
		Multiple domain	Dementia with Lewy bodies	Vascular dementia		

**Abbildung 3: MCI-Subtypen und zu Grunde liegende Ätiologien.** Mögliche zu Grunde liegende Ätiologien der verschiedenen MCI-Subtypen nach Petersen (aus Gauthier et al. 2006).

### 1.1.3 Strukturelle und funktionelle Bildgebungsbefunde bei MCI-Patienten

Eine sehr ausführliche Untersuchung von auffälligen MRT-Befunden bei MCI-Patienten wurde von Whitwell *et al.* (2007) durchgeführt. Dabei fanden sich unterschiedliche Atrophiemuster der grauen Substanz bei den verschiedenen MCI-Subtypen.

Beim amnestischen Subtyp, sowohl SD-MCI als auch MD-MCI, zeigte sich eine mesio-temporale Atrophie im Hippocampus, entorhinalen Kortex, Parahippocampus sowie der Amygdala (Hämäläinen *et al.*, 2007; Huang *et al.*, 2002). Bereits eine zusätzliche Affektion des lateralen basalen Temporallappens, des posterioren cingulären Kortex, der anterioren Inselrinde sowie des medialen Frontalkortex fand sich in der Gruppe der MD-MCI vom amnestischen Typ.

Diese Befunde decken sich auch mit vorangegangenen neuropathologischen Untersuchungen an Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD). So sind die pathologischen intraneuronal gelegenen fibrillären Tangles bestehend aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein, sowie die extrazellulär lokalisierten Plaques aus  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> als erstes auch mesiotemporal im Bereich des Hippocampus und entorhinalen Kortex nachweisbar (Braak und Braak, 1995; Gauthier *et al.*, 2006).

Weitaus weniger eindeutig und auch wesentlich heterogener sind die strukturellen MRT-Veränderungen in der Gruppe der Patienten des nicht-amnestischen Subtyps. In der Mehrzahl der Fälle fanden sich hierbei Zeichen der Atrophie in eben jenen Bereichen, welche eine maßgebliche Rolle für die korrekte Durchführung der betroffenen kognitiven Funktion spielen. So fanden sich z.B. bei Patienten mit einer Sprachstörung Atrophiemuster bzw. Läsionen im linken anterioren, inferioren oder mesialen Temporalkortex (Burns und Zaudig, 2002).

Eine etablierte Methode in der Differential- und Verlaufsdiagnostik von kortikalen Demenzsyndromen stellt die 2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose Positronen-Emissions-Tomographie (F-18-FDG-PET) des Gehirns unter Ruhebedingungen dar. Durch an ein radioaktives Fluorisotop gekoppelte Glukose wird dabei der zerebrale Glukosestoffwechsel als Korrelat der neuronalen Stoffwechselaktivität in einem Positronen-Emissions-Tomographen visualisiert.

Die Sensitivität in der Detektion beispielsweise einer Alzheimer-Demenz beträgt mehr als 90% (Mosconi, 2005). Typischerweise findet sich dann ein verminderter Glukosemetabolismus temporoparietal, im posterioren cingulären Kortex sowie in frontalen Kortexarealen. Davon abgegrenzt werden kann beispielsweise ein Glukosehypometabolismus typischerweise parietooccipital bei der Lewy-Körperchen-Erkrankung (LBD) sowie ein ausschließlich frontotemporaler Hypometabolismus, im Rahmen einer frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) ehemals als frontotemporale Demenz bezeichnet.

Bereits bei MCI-Patienten konnte in vergleichbarer Lokalisation wie bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz ein verminderter Glukosemetabolismus mesiotemporal und parietal gezeigt werden (Mosconi *et al.*, 2006; Mosconi *et al.*, 2005).

Wenngleich mit Einschränkungen, sind durch die erhobenen FDG-PET-Befunde auch Aussagen über das Risiko der MCI-Konversion hin zu einer manifesten Alzheimer-Demenz möglich. So scheinen ein bereits reduzierter Glukosemetabolismus im rechten temporoparietalen Kortex sowie im posterioren cingulären Kortex für ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer AD zu sprechen (Chetelat *et al.*, 2003; Huang *et al.*, 2002).

#### 1.1.4 Mögliche Verläufe bei MCI-Patienten

Im Wesentlichen sind drei unterschiedliche zukünftige Entwicklungen beim Vorliegen eines MCI möglich. Es kann zu einer Verbesserung, einer Stabilisierung oder einer Zunahme der kognitiven Defizite bis hin zum klinischen Bild eines Demenzsyndroms kommen (Panza *et al.*, 2007; Petersen, 2004).

Eine Untersuchung von Wahlund *et al.* (2003) über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren nach Stellung der MCI-Diagnose zeigte bei 53% der Betroffenen eine Stabilisierung des Zustandes, bei 11% sogar eine Verbesserung. Palmer *et al.* (2002) stellten in einem Kollektiv von 1435 MCI-Patienten ebenfalls über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren bei ca. 11% eine Konsolidierung des Zustandes und bei 25% eine Verbesserung fest.

Die Rate der Progression eines MCI zu einer Alzheimer-Demenz wird mit 4-25% pro Jahr beziffert (Burns und Zaudig, 2002). Petersen (2004) gibt für sein Kollektiv die jährliche Progressionsrate mit 12% an. Zum Vergleich liegt die Prävalenz in der altersgleichen Normalbevölkerung bei etwa 1-2% pro Jahr (Petersen *et al.*, 1999). Eine kürzlich erschienene Metaanalyse bestehender Studien ergab lebenslang eine Konversionsrate von 39% (Seo *et al.*, 2017).

In den meisten Erhebungen gab es jedoch signifikante Unterschiede in der Progression zur Demenz für die einzelnen MCI-Subgruppen. Das höchste Konversionsrisiko scheinen MCI-Patienten mit dem amnestischen Subtyp (aMCI) zu haben.

Als weitere prädiktive Faktoren wurden 1) der ApoE4-Status, 2) das Vorliegen einer Hippocampusatrophie in der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) sowie 3) signifikante Defizite im verbalen Neugedächtnis und der Gedächtnisenkodierung identifiziert (Allegri *et al.*, 2008; Burns und Zaudig, 2002; Whitwell *et al.*, 2007).

Eine zusätzliche prognostische Aussage können die Werte der Biomarker Tau, phospho-Tau sowie  $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub> im Liquor geben (Allegri *et al.*, 2008; Almkvist *et al.*, 1998).

#### 1.1.5 Limitationen des MCI-Konzeptes

Wie erwähnt, liegt dem MCI-Konzept der grundsätzliche Gedanke der Früherkennung von neurodegenerativen Veränderungen und darauf basierend als nächster Schritt eine

ausreichend frühzeitige therapeutische Beeinflussung zur Verhinderung der Progression hin zur Demenz zu Grunde. Aktuell gibt es im klinischen Versorgungsalltag noch keine entsprechenden verfügbaren Therapieansätze, aber mit Immunisierungsstrategien zur Reduktion der Bildung und/oder Erhöhung der Clearance von  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen sowie antiaggregativen Substanzen zur Verhinderung der Aggregation von Tau-Protein existieren bereits mehrere verschiedene vermeintlich pathogenetisch orientierte Therapieansätze in der prä- sowie bereits auch klinischen Erprobung (Heneka, 2010).

Jedoch wesentlich limitierend für die Umsetzung und Anwendung des MCI-Konzeptes in der Praxis ist alleine die Tatsache, dass die Sensitivität und Spezifität der aktuell zur Verfügung stehenden und verwendeten neuropsychologischen Testverfahren begrenzt ist (Winblad *et al.*, 2004)

Insbesondere die nicht ausreichende Trennschärfe vieler solcher Testverfahren zum als „physiological aging“ bezeichneten normalen Alterungsprozess als noch normwertiger Einschränkung kognitiver Fähigkeiten mit steigendem Lebensalter bereitet Schwierigkeiten in der MCI-Diagnostik. Als Cut-off-Wert wurde gewissermaßen festgelegt, dass die Leistung in einem Teilbereich im CERAD-Test (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) unter -1,5 Standardabweichungen von der Norm liegen muss, um die Diagnose eines MCI stellen zu können. Allerdings führen Unterschiede im Bildungs- sowie prämorbidem Intelligenzniveau zu mangelnder Trennschärfe und damit einer deutlichen Einschränkung der Aussagekraft der etablierten neuropsychologischen Testverfahren.

Folgerichtig bestehen erhebliche Bestrebungen, neuartige neuropsychologische Testbatterien mit höherer Sensitivität und Spezifität zu entwickeln.

## **1.2 Orientierung und Navigation im Raum**

### **1.2.1 Hintergrund und Begriffsdefinition**

Die Fähigkeit zur räumlichen Orientierung als Grundlage für das erfolgreiche Gelangen von einem Ausgangspunkt A zu einem definierten Zielpunkt B, bezeichnet als Navigation, war von essentieller Bedeutung in der Entwicklung und dem Überleben der Spezies Mensch. In unserer Zeit hat durch die Entwicklung von Navigationsgeräten die Fähigkeit zur eigenständigen Navigation in der umgebenden Umwelt diesen hohen Stellenwert von früher eingebüßt. Dennoch wird angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland und international und der damit einhergehenden deutlichen Zunahme der Anzahl demenzkranker Menschen die Fähigkeit zur Navigation im Raum weiterhin ein aktuelles Thema bleiben. Zumal Defizite in der Raumorientierung einerseits oft das erste Symptom einer Demenzerkrankung darstellen, andererseits vor allem dadurch die funktionelle Unabhängigkeit im Alltag sehr früh signifikant beeinträch-

tigen können (Kavcic *et al.*, 2006; Monacelli *et al.*, 2003). Daher nehmen aktuell angesichts noch nicht absehbarer kausaler Behandlungsansätze von Demenzen symptomorientierte Therapiestrategien zum möglichst langfristigen Erhalt der Selbstständigkeit im Alltag die zentrale Rolle ein. Dies heißt in vielen Fällen, das Erlernen von Kompensationsmechanismen einer defizienten räumlichen Orientierungs- und Navigationsfähigkeit.

### 1.2.2 Operationalisierung der Navigation

Es besteht Konsens darüber, dass Menschen bei der Navigation im Raum auf verschiedene Strategien zurückgreifen (Aguirre *et al.*, 1996; Hunt und Waller, 1999).

Es existieren jedoch keine einheitliche Definition und Klassifikation der Navigationsstrategien. Hauptgrund hierfür ist, dass verschiedene Methoden zur Operationalisierung der Navigation im Raum Anwendung finden.

So ermittelten Pazzaglia und De Beni (2001) sowie Lawton (1994) die Navigationsstrategien ihrer Probanden mit Fragebögen.

Andererseits wurde die räumliche Navigation beim Menschen im Wesentlichen durch Navigationsparadigmen in virtuellen 3D-Realitäten (VR) untersucht. Die Verwendung nicht einheitlicher Designs dieser VRs einerseits, die Verwendung jeweils unterschiedlicher Navigationsparadigmen und die Modifikation des Versuchsablaufs der einzelnen Paradigmen andererseits erschweren die Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse enorm (Ekstrom *et al.*, 2014).

Im Folgenden soll die in der aktuellen Fachliteratur praktizierte Einteilung in eine *egozentrische* und *allozentrische* Navigationsstrategie verwendet werden (Taubе *et al.*, 2013). Diese beiden, sich grundsätzlich unterscheidenden Navigationsweisen wurden bereits erstmals von Lawton (1994; 1996) - damals belegt mit den Bezeichnungen einer „auf Routenwissen“ und im Gegensatz dazu einer „auf Überblickswissen“ basierenden Navigationsstrategie - in einer Überblicksarbeit beschrieben.

### 1.2.3 Egozentrische Navigationsstrategie

Geprägt wurde der Begriff der egozentrischen Navigation von Tolman *et al.* bereits im Jahre 1946. Von egozentrischer Navigation spricht man, wenn die eigene Position im Raum und Blickrichtung/Ausrichtung des Kopfes als absolute Referenz verwendet werden und vorhandene visuelle Landmarken dazu in relativen Bezug gesetzt werden. Die visuellen Landmarken werden individuell vom jeweiligen Probanden ausgewählt und stellen gewissermaßen strategische Orientierungspunkte in einzelnen visuellen Szenen („snapshots“) dar. Charakteristisch bei solchen Landmarken ist, dass es sich um an einem bestimmten Ort fixierte, nicht bewegliche Objekte handelt, welche zudem von ihrer Umgebung abhebende Objekteigenschaften (Größe, Kontur, Farbe, Nomenklatur) besitzen (Nico *et al.*, 2008). Außerdem ist auch die Lokalisation der Objekte in

ihrer Auswahl und Funktion als Landmarken von entscheidender Bedeutung. So prädisponiert vor allem die Lokalisation an Kreuzungspunkten von Wegen Objekte als visuelle Landmarken. Denn an Kreuzungspunkten müssen navigationsrelevante Entscheidungen über die weitere Wegstrecke getroffen werden (Janzen und Hawlik, 2005).

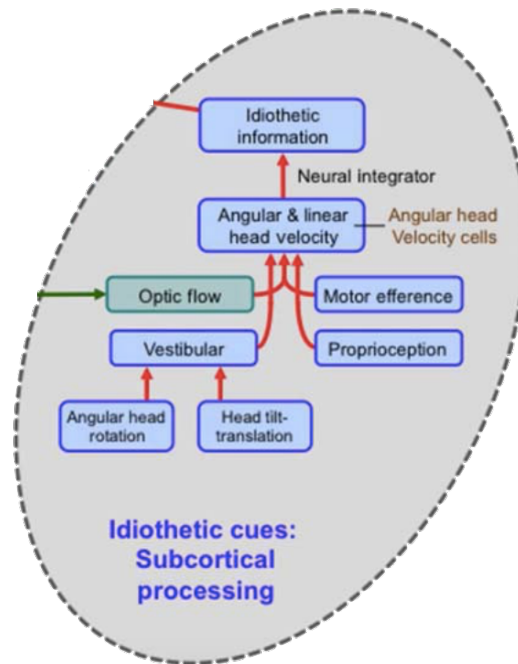
Im Prinzip ist in der egozentrischen Navigationsstrategie das Erlernen von bestimmten einzelnen Routen zwischen jeweils zwei Punkten (Start- und Zielpunkt) verwirklicht.

Als basalste Strategie zum Erlernen einer bestimmten Route von einem Startpunkt A zu einem definierten Zielpunkt B gilt die „stimulus-response-Strategie“ (Hartley *et al.*, 2003; Iaria *et al.*, 2003; Packard und McGaugh, 1996). Dabei bezeichnet man als Stimuli bestimmte visuelle Landmarken im Routenverlauf (z.B. Kirchturm), unter „response“ versteht man die aktive Handlung, die an einer solchen visuellen Landmarke durchgeführt wird (z.B. Abbiegen nach rechts). Durch die Summation mehrerer solcher „stimulus-response-Paare“ kann eine Route erfolgreich erlernt und abgerufen werden.

Wenn auch die Navigation des Menschen sehr von visuellen Eindrücken und daher auch dem Zurückgreifen auf visuelle Landmarken als Orientierungspunkte geprägt ist, können und werden auch Eindrücke anderer sensorischer Systeme bei der egozentrischen Navigation verwendet. Diese in ihrer Gesamtheit als „ideothetische cues“ bezeichneten, vom eigenen Körper wahrgenommenen und erhaltenen sensorischen Informationen umfassen zusätzliche vestibuläre Informationen wie die Kopfposition in den drei verschiedenen Raumebenen, sowie propriozeptive und Motoefferenz-Informationen durch die mit der Navigation einhergehende Lokomotion (Taube *et al.* 2013, siehe Abb. 4). So ist Navigation auch im Dunkeln ohne das Vorhandensein visueller Informationen möglich (Etienne *et al.*, 1996).

Es ist darauf hinzuweisen, dass visuelle Landmarken nicht das definierende Kriterium der egozentrischen Navigationsstrategie darstellen. Auch bei der im nächsten Punkt 1.2.4 dargelegten allozentrischen Navigationsstrategie ist die Verwendung visuell erfasster Objekte als Landmarken von essentieller Bedeutung im Aufbau einer sogenannten kognitiven Karte („cognitive map“) der Umgebung (Burgess *et al.*, 2002; Cornwell *et al.*, 2008; Epstein, 2008; Epstein und Vass, 2014).





**Abbildung 4: Die Rolle „ideothetischer cues“ im egozentrischen Referenzrahmen**  
(aus Taube et al. 2013). Als „idiothetische cues“ werden vestibuläre und propriozeptive Afferenzen, die Motoefferenzkopie sowie der visuelle Fluss zusammengefasst. Diese werden subkortikal prozessiert und dann zu einer egozentrischen Gesamtinformation der Position im Raum integriert.

Neben der verwendeten Navigationsstrategie sind des Weiteren die dabei aktivierten Hirnareale und die funktionellen Auswirkungen einer Läsion in solchen Arealen von besonderem Interesse.

Als etabliert gilt die funktionelle Rolle des posterioren Parietalkortex bei der egozentrischen Navigationsweise (Morbelli *et al.*, 2010; Spiers und Maguire, 2006; Spiers und Maguire, 2007). Dort scheint die Integration multipler sensorischer Informationen (visuell, vestibulär und somatosensorisch-propriozeptiv) in einem egozentrischen Referenzrahmen stattzufinden. Auf dieser Grundlage entsteht schließlich ein rein „subjektiver“ und vom Beobachter wahrgenommener Eindruck der Umgebung mit den darin enthaltenen Objekten und Begrenzungen. Grön *et al.* (2000) konnten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) in ihrer Studie zudem eine erhöhte Aktivierung im posterioren Parietalkortex bei gesunden Frauen im Vergleich zu einer Kohorte von gleichaltrigen Männern zeigen. Dieser Befund geschlechtsspezifischer Unterschiede in der verwendeten Navigationsstrategie mit Präferenzen zu Gunsten einer egozentrischen Navigationsstrategie und damit einhergehend einer erhöhten Aktivierung des posterioren Parietalkortex bei Frauen konnte in darauffolgenden Studien bestätigt werden (Bosco *et al.*, 2004; Lawton, 2010; Saucier *et al.*, 2002).

Des Weiteren fand sich bei der egozentrischen Navigationsstrategie auch eine Aktivierung des orbitofrontalen (OFC) und präfrontalen Kortex (PFC). Dies mag einerseits ein

Korrelat von Planungsvorgängen, wie sie auch bei der Umsetzung einer bestimmten Route von Punkt A zu B notwendig sind darstellen, andererseits auch Ausdruck einer bewussten Entscheidung für die Verwendung einer egozentrischen Navigationsstrategie und nicht einer allozentrischen sein (Harris *et al.*, 2012; Spiers und Maguire, 2007).

Eine Aktivierung des Striatums findet sich, wenn eine Route nach dem „stimulus-response-Prinzip“ erlernt wird (Bohbot *et al.*, 2004; Hartley *et al.*, 2003; Iaria *et al.*, 2003; Packard und McGaugh, 1996). Vor allem nach mehrfachem und erfolgreichem Gebrauch einer bestimmten Route und mit zunehmender Gewöhnung an eine Umgebung erhöhte sich die Aktivierung im Ncl. caudatus, während hingegen diese im Hippocampus abnahm. Befragt nach der verwendeten Navigationsstrategie gaben die Probanden eine auf das Erlernen bestimmter Routen ausgelegte „stimulus-response-Strategie“ an.

Weniger eindeutig und deutlich mehr diskussionswürdig sind die Rolle des Parahippocampus, insbesondere der „parahippocampalen place area“ (PPA) im posterioren Parahippocampus sowie retrosplenial gelegener Kortexareale (RSC) im medialen Parietallappen (Brodmann Area 29 und 30) bei der egozentrischen Navigationsweise. Ist bei diesen Arealen eine wesentliche Rolle im Erkennen und Wahrnehmen visueller Szenen und der Auswahl visueller Landmarken aus solchen (PPA) sowie bei der Enkodierung und Imagination visueller Szenen zur Wiederverwendung beim Navigieren (RSC) gesichert, so ist ihre Bedeutung bei der egozentrischen Navigation Gegenstand kontroverser Diskussionen (Dhindsa *et al.*, 2014; Ekstrom *et al.*, 2014; Epstein und Vass, 2014; Maguire *et al.*, 1999; Miller *et al.*, 2014).

So scheint vor allem die Notwendigkeit des RSC bei der rein egozentrischen Navigationsstrategie nicht ersichtlich, während sich die Rolle des Parahippocampus beim Erkennen visueller Szenen und der Auswahl visueller Landmarken daraus gut nachvollziehen lässt. Passend dazu können Läsionen des posterioren Parahippocampus, welche die PPA miterfassen, zu einer schweren Form von Topographagnosie (Desorientiertheit im Raum) sowohl in neuartigen, bisher fremden als auch in gewohnten, bereits bekannten Umgebungen führen. Von Aguirre *et al.* (1996; 1998 und 1999) wurde dieser Zustand daher als Landmarken-Agnosie („landmark agnosia“) bezeichnet, da bei diesen Patienten die Wahrnehmung visueller Szenen derart gestört war, so dass die Identifizierung von visuellen Landmarken nicht mehr gelang.

Zusammenfassend lässt sich die egozentrische Navigationsstrategie als das Erlernen einzelner Routen innerhalb einer 3D-Umgebung und das gezielte Zurückgreifen auf diese erlernten Routen begreifen. Dafür notwendig zu sein scheint ein zerebrales Netzwerk bestehend aus dem posterioren Parietalkortex und dem posterioren Parahippocampus vor allem während des Erlernens der Routen, sowie des Ncl. caudatus und präfrontaler, orbitofrontaler Kortexareale beim Gebrauch der erlernten Routen.

Die hauptsächliche Limitation der egozentrischen Navigationsstrategie liegt somit auf der Hand, nämlich dass nur jeweils erlernte Routen wiedergegeben werden können.

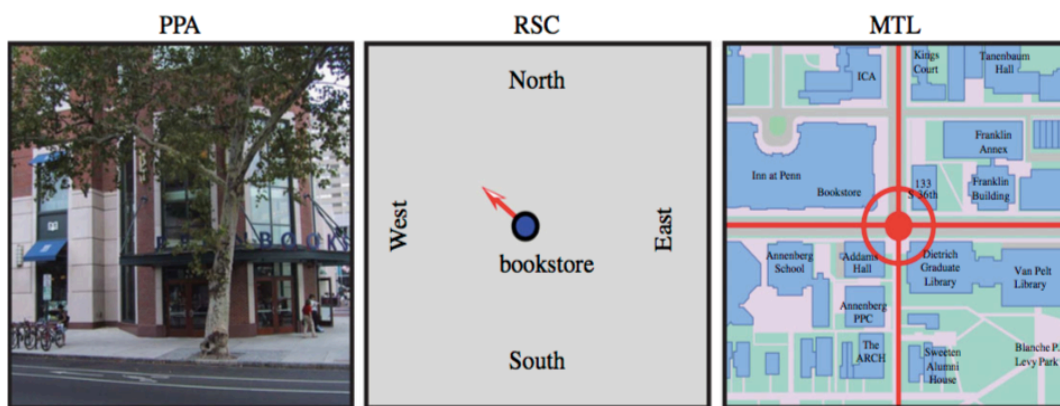
Auf Grund der nicht vorhandenen kognitiven Landkarte der Umgebung ist eine flexible Navigation mit der Verwendung von Abkürzungen sowie Transferleistungen mit dem Benutzen nicht erlernter Routen unmöglich. Dafür ist, wie im nächsten Punkt dargelegt, eine allozentrische Präsentation der Umgebung notwendig.

#### 1.2.4 Allozentrische Navigationsstrategie

Bei einer allozentrischen Navigationsstrategie fungieren die eigene Position und die Blickrichtung/Kopfausrichtung im Raum nicht mehr als absoluter Bezugspunkt. Stattdessen ist eine Einordnung verschiedener visueller Bezugspunkte/Landmarken unabhängig von der eigenen Position möglich, so dass schließlich hinausgehend über bloße einzelne Routen zwischen zwei Punkten gewissermaßen eine interne Karte, eine sogenannte kognitive Karte („cognitive map“) der Umgebung entsteht. Dadurch kann der Proband seine eigene aktuelle Position in dieser kognitiven Landkarte bestimmen und einzelne Zielpunkte können so bezugnehmend auf diese oder auch davon unabhängig durch die Angabe von entsprechenden Entfernungen, Richtungswinkeln sowie Himmelsrichtungen beschrieben werden (Burgess et al., 2002; Ekstrom et al., 2014; Epstein und Vass, 2014; Maguire und Mullally, 2013; O'keefe und Nadel, 1978). Dies ermöglicht z.B. das Hinzeigen auf einen Zielpunkt ohne diesen unmittelbar im Blickfeld zu haben. Des Weiteren ist die Verwendung des kürzesten Weges zu einem Zielpunkt ebenso möglich wie eine fortbestehende räumliche Orientierung nach Verlassen gezeigter und erlernter Routen (Lawton et al., 1996; Saucier et al., 2002). Insgesamt ist diese Navigationsstrategie wesentlich weniger fehleranfällig, flexibler einsetzbar und auch wesentlich effektiver als die egozentrische Navigationsstrategie (O'Neill, 1991).

Wesentlich für diese Navigationsstrategie ist die Verwendung visueller Landmarken, welche gewissermaßen zentrale Koordinaten darstellen, an denen sich die erstellte kognitive Landkarte aufspannt.

Entscheidend sind dabei folgende Prozessierungen: 1) Das Erkennen visueller Szenen, Erstellen sogenannter „snapshots“ dieser und die Identifikation von bestimmten Objekten als visuelle Landmarken in den visuellen Szenen. 2) Die Enkodierung, das Wiederabrufen und die Imagination visueller Szenen („long-term retrieval“) und die Festlegung der eigenen Position sowie Blick-/Kopfausrichtung in Bezug zu einer visuellen Landmarke. Dadurch kann gewissermaßen eine Rohkarte mit den einzelnen Himmelsrichtungen und der eigenen Position und Blickrichtung erstellt werden. 3) Zuletzt schließlich die Einpflegung verschiedener visueller Landmarken und unterschiedlicher Routen, so dass eine detaillierte kognitive Karte der Umgebung entsteht. (siehe Abb. 5).



**Abbildung 5: Allozentrische Navigation in der Übersicht** (aus Epstein et al. 2013). Die Rolle der „parahippocampalen place area“ (PPA), der retrosplenialen Kortexareale (RSC) und des mesialen Temporallappens (MLT) bei der landmarkenbasierten allozentrischen Navigation. Landmarken werden von der PPA identifiziert und vom RSC genutzt, um die eigenen Position zu bestimmen. Der MLT erstellt daraus eine detailreiche Raumkarte der Umgebung.

Durch Läsionsstudien und fMRT-Studien gesunder Probanden konnte gezeigt werden, dass der posteriore Parahippocampus und vor allem die „parahippocampal place area“ (PPA) für den ersten Schritt, nämlich das Erkennen visueller Szenen und die Identifikation visueller Landmarken aus diesen vielgestaltigen visuellen Szenen, entscheidend ist (Epstein, 2008; Epstein und Vass, 2014). Unklar dabei ist bislang, wie sich der Übergang eines identifizierten Objektes zu einer visuellen Landmarke vollzieht.

Für den zweiten Schritt, vor allem die relative Bestimmung der eigenen Position und Kopf-/Blickrichtung im Raum zu verschiedenen visuellen Landmarken ist der retrospleniale Kortex (RSC) elementar (Ekstrom *et al.*, 2014; Epstein, 2008; Epstein und Vass, 2014). Der RSC scheint den Wechsel von einer egozentrischen zu einer allozentrischen Navigationsstrategie durch die Integration der Position des eigenen Körpers, die durch Bewegung hervorgerufene Veränderung dieser und die Blickrichtung/Kopfposition in Bezug zu visuellen Landmarken zu gewährleisten. Dazu passen würden auch die neuroanatomischen Voraussetzungen, denn der RSC liegt zentral in Bezug auf den für die egozentrische Navigation bedeutenden posterioren parietalen Kortex, sowie den für die allozentrische Navigation entscheidenden mesialen Temporallappen. Zudem erhält der RSC Eingänge sowohl vom parietalen Kortex als auch mesialen Temporallappen und entsendet seine Efferenzen in diese beiden Hirnareale (Bzdok *et al.*, 2015; Epstein, 2008; Miller *et al.*, 2014).

Läsionen des retrosplenialen Kortex führen zu einer anterograden Topographagnosie (Defizit der räumlichen Orientierung in unbekannten, neuen Umgebungen) mit isoliertem Defizit der allozentrischen Navigation bei erhaltener egozentrischer Navigationsstrategie (Maguire, 2001; Miller *et al.*, 2014). Denn das Erkennen visueller Szenen und

auch die Identifikation von Landmarken bleiben erhalten, jedoch die zielgerichtete Verwendung dieser zur Navigation und auch zum Zeichnen einer Karte ist massiv gestört.

Für den letzten Schritt, nämlich dem Erstellen einer detaillierten kognitiven Karte der Umgebung und damit einhergehend die Ausbildung des räumlichen Gedächtnisses für die Umgebung, sind der Hippocampus sowie der entorhinale Kortex im mesialen Temporallappen notwendig (Burgess *et al.*, 2002; Byrne *et al.*, 2007; Epstein und Vass, 2014). Der Hippocampus mediiert vor allem räumlich-zeitliche Verknüpfungen und integriert auch nicht unmittelbar auf den umgebenden Raum bezogene Kontexteigenschaften, so dass quasi ein konfiguratives Gedächtnis („configural memory“) für Orte, Umgebungen und auch Episoden entstehen kann (Burgess *et al.*, 2002; Dhindsa *et al.*, 2014).

Ähnlich wie beim RSC scheint dabei eine Dissoziation zwischen rechtem und linkem Hippocampus zu bestehen. So sind an der Generierung des räumlichen Gedächtnisses vorwiegend der rechtsseitige RSC und Hippocampus beteiligt, während das autobiographisch gefärbte Gedächtnis für episodische Ereignisse überwiegend durch den linken RSC und Hippocampus vermittelt wird (Miller *et al.*, 2014).

Auf zellulärer Ebene scheinen sogenannten „place cells“, „grid cells“ und „head direction cells“ verschiedene neuronale Netzwerke zu bilden, welche bei der Navigation in einer Umgebung aktiviert werden (Burgess und O'Keefe, 2011; Fyhn *et al.*, 2004; Moser *et al.*, 2008). Eine Koordinierung dieser einzelnen neuronalen Netzwerke in den verschiedenen Hirnarealen scheint über Theta-Oszillationen stattzufinden (Buzsáki und Moser, 2013).

Als „path integration“ wird eine von vielen Autoren als exemplarisches Modell zur Untersuchung der allozentrischen Navigation verwendete Navigationsweise bezeichnet (Mittelstaedt und Mittelstaedt, 1980; Taube *et al.*, 2013; Wang und Spelke, 2002). Denn bei der „path integration“ erfolgt Navigation ausschließlich durch die Abschätzung von Entfernungen und Richtungswinkeln ohne visuelle Bezugspunkte. Exemplarisches Paradigma zur Untersuchung der „path integration“ ist ein sogenanntes „triangle task“, bei dem nach Absolvieren von zwei aneinandergefügtten Bewegungsvektoren (jeweils festgelegte Länge und Winkel zwischen den beiden Vektoren) quasi der Summenvektor zur Vollendung eines Dreiecks gebildet werden soll (Harris und Wolbers, 2014).

Basierend auf der Unterscheidung einer egozentrischen von einer allozentrischen Navigationsstrategie wurde durch Byrne, Becker und Burgess im Jahre 2007 das BBB-Modell für die Navigation im Raum und das räumliche Gedächtnis eingeführt (Byrne *et al.*, 2007).

Demnach existiert bei der Navigation anfangs ein egozentrischer Referenzrahmen zur Integration multisensorischer Informationen, um so visuelle Landmarken innerhalb ei-

ner visuellen Szene einerseits und die Grenzen einer visuellen Szene andererseits zu erkennen. Vermittelt wird dies vor allem durch den posterioren parietalen Kortex und den posterioren Parahippocampus.

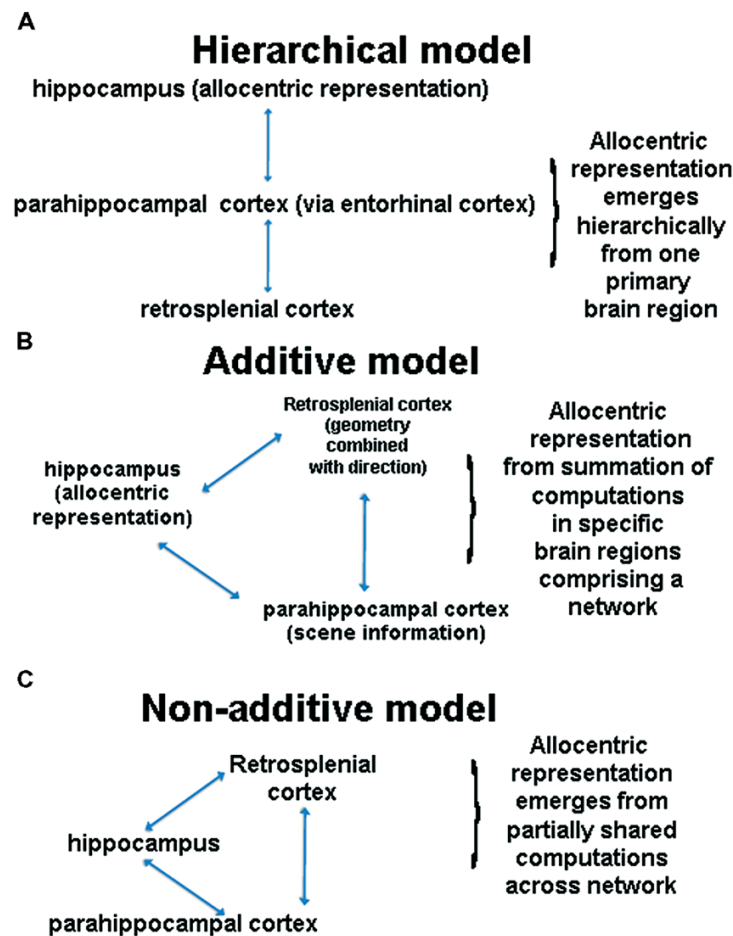
Im nächsten Schritt erfolgt der Wechsel von dem initialen egozentrischen zu einem allozentrischen Referenzrahmen, der überwiegend durch den RSC ermöglicht wird.

Zuletzt schließlich erfolgt eine Enkodierung des allozentrischen Referenzrahmens in Form einer kognitiven Raumkarte im Hippocampus und in anterioren Anteilen des Parahippocampus. Dabei scheinen im Hippocampus initial nicht entscheidende Detailinformationen, welche über den rein räumlichen Informationsgehalt hinausgehen, zusätzlich integriert zu werden.

Zusammengefasst handelt es sich beim BBB-Modell um ein additives nicht hierarchisches Modell zur räumlichen Navigation, in welchem eine Interaktion und schließlich eine Ablösung einer anfangs egozentrischen in eine später dann allozentrische Navigationsstrategie stattfinden.

Demgegenüber postulieren Ekstrom *et al.* (2014), dass in der Realität rein allozentrische Navigation nicht stattfindet, sondern stattdessen gleichzeitig egozentrische und allozentrische Strategien zur Lösung einer Navigationsaufgabe Anwendung finden. Im zeitlichen Verlauf würde eine anfangs egozentrische Navigationsstrategie zunächst in eine überwiegend allozentrische übergehen, im weiteren Verlauf dann bei Vorliegen einer kognitiven Raumkarte würden vor allem für einfache, bereits mehrfach zurückgelegte Routen, wieder egozentrische Strategien Verwendung finden. Zudem gibt es zu bedenken, dass auch bei der „path integration“ egozentrische Navigationsstrategien vorherrschen können und diese daher nicht automatisch exemplarisch für eine allozentrische Navigationsstrategie angesehen werden können.

Daher ist auch eine nicht innerhalb eines geschlossenen Netzwerkes, wie im BBB-Modell vorgeschlagen, Prozessierung der allozentrischen Navigationsstrategie denkbar. Er bezeichnete dieses als nicht-additives Modell und stellte es dem additiven BBB-Modell als Alternative gegenüber (siehe Abb. 6).



**Abbildung 6: Modellhafte Betrachtungen der räumlichen Navigation** (aus Ekstrom *et al.*, 2014). (A) Schematische Darstellung des hierarchischen Navigationsmodells mit dem Hippocampus im Mittelpunkt der allozentrischen Navigation. (B) Schematische Darstellung des additiven Modells. (C) Schematische Darstellung eines nicht-additiven Navigationsnetzwerkes.

Somit lässt sich zusammenfassend festhalten, dass in der Realität eine Interaktion, mindestens unter bestimmten Konstellationen auch eine zeitgleiche und parallele Anwendung von egozentrischen und allozentrischen Navigationsstrategien stattfindet.

Beim Menschen ist für beide Strategien die Verwendung visueller Landmarken entscheidend. Die Identifizierung solcher aus komplexen visuellen Szenen geschieht durch die PPA, die Verwendung dieser selektierten visuellen Landmarken zum Lösen von Navigationsaufgaben wird durch den RSC vermittelt.

Daher ist ersichtlich, dass strategische Läsionen im PPA zu einer Landmarken-Agnosie mit schwerer antero- und auch retrograden Topographagnosie führen können. Dagegen führen Läsionen im RSC zu einem am ehesten als „Landmarken-Apraxie“ zu bezeichnenden Phänomen, da visuelle Szenen und die Identifikation visueller Landmarken aus diesen weiterhin möglich sind, jedoch die Nutzbarkeit der visuellen Landmarken zur Navigation nicht mehr.

Im mesialen Temporallappen (Hippocampus und entorhinaler Kortex) schließlich erfolgen die Erstellung einer detaillierten kognitiven Raumkarte der Umgebung sowie die langfristige Speicherung dieser als räumliches Gedächtnis.

### **1.2.5 Veränderungen des Navigationsverhaltens beim normalen Alterungsprozess und bei Demenz**

Es ist bekannt, dass es mit steigendem Lebensalter zu einer Beeinträchtigung von Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie verbalem und visuell-räumlichem Neugedächtnis kommt (Park, 2012). Dieser Sachverhalt wird als „normal“ bzw. „physiological ageing“, also physiologischer Alterungsprozess, bezeichnet.

Durch Verhaltensexperimente und elektrophysiologische Untersuchungen an Ratten wurde erstmals auch eine rein altersabhängige Beeinträchtigung in der räumlichen Navigation und Akquisition von räumlichem Gedächtnis gezeigt (Barnes, 1979; Ingram, 1988; McLay *et al.*, 1999).

Diese Beobachtungen ließen sich dann sowohl durch Erhebungen zur Navigationsleistung mittels Fragebögen als auch durch entsprechende Untersuchungen der Navigation in realen Umgebungen/Situationen und modifizierbaren VRs (z.B. virtuelle Variante des Morris water maze task) beim Menschen bestätigen (Burns, 1999; Kirasic, 1991; Moffat *et al.*, 2001; Newman und Kaszniak, 2000; Wilkniss *et al.*, 1997).

Als dafür ursächlich zeigten sich in verschiedenen Studien übereinstimmend Defizite vor allem in der allozentrischen Navigationsstrategie und dem Aufbau einer kognitiven Karte bzw. im Wechsel von einer egozentrischen zu einer allozentrischen Navigationsstrategie (Harris *et al.*, 2012; Iaria *et al.*, 2009; Sjölander *et al.*, 2005; Wiener *et al.*, 2013). So waren in höherem Lebensalter vor allem das Erlernen von Routen in neuen Umgebungen und aus nicht bekannten Perspektiven und die „path integration“ gegenüber jüngeren Probanden defizient (Harris *et al.*, 2012; Wiener *et al.*, 2013). In den Experimenten zur „path integration“ waren vor allem die Abschätzung größerer Distanzen als auch die Einschätzung von Richtungswinkeln signifikant verschlechtert (Allen *et al.*, 2004; Harris *et al.*, 2012). Dies hatte eine verminderte Genauigkeit der Navigationsleistung in weitläufigeren Arealen, wie man sie im realen Alltag zu bewältigen hat, zur Folge. In einer Studie von Mahmood *et al.* (2009) konnten Defizite in der Verarbeitung dynamischer visueller Informationen, dem sogenannten „optic flow“, als wesentliche Ursache von Problemen in der Einschätzung größerer Entfernungen identifiziert werden. In Studien von Lövdén *et al.* (2005) und Kalová *et al.* (2005) konnte zudem durch den Vergleich von Navigation in realer vs. virtueller Umgebung eine bedeutendere Rolle vestibulärer, somatosensorisch-propriozeptiver afferenter Eingänge sowie der Motoefferenz für die Navigation in fortgeschrittenem Lebensalter herausgearbeitet werden.

Vor allem strukturelle und funktionelle Beeinträchtigungen fronto-striataler und hippocampal-striataler Netzwerke scheinen dafür ursächlich zu sein (Gunning-Dixon und Raz, 2003; Head *et al.*, 2002). So wurde in unterschiedlichen Studien einerseits eine



verminderte Navigationsleistung bei älteren Probanden mit verminderter Aktivierung von Hippocampus, Parahippocampus und auch retrosplenialen Kortexarealen als auch von lateralem präfrontalen Kortex und Ncl. caudatus gezeigt (Antonova *et al.*, 2009; Moffat *et al.*, 2006; Moffat *et al.*, 2007). Zudem fand sich eine bessere altersunabhängige Navigationsleistung bei erhöhter Aktivierung des rechten Hippocampus und Volumenzunahme des Ncl. caudatus.

Bereits in frühen Stadien, oft sogar als erstes alltagsrelevantes Symptom entwickeln Patienten mit einer Alzheimer-Demenz eine Topographagnosie („Störung der räumlichen Orientierung“) (Bekris *et al.*, 2010; Kavcic *et al.*, 2006; Monacelli *et al.*, 2003). Dabei ist deutlich über isolierte Defizite der allozentrischen Navigationsstrategie hinausgehend bereits auch die egozentrische Navigationsstrategie durch eine Beeinträchtigung der Funktion des posterioren Parietalkortex, sowie die visuell-räumliche Aufmerksamkeit, die visuelle Wahrnehmung von Szenen und die Prozessierung dynamisch visueller Informationen durch beeinträchtigte fronto-parietale Netzwerke mitbetroffen (Kavcic *et al.*, 2006; Mapstone *et al.*, 2003). So liegt bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oft bereits das Vollbild einer antero- und retrograden Topographagnosie vor (Aguirre und D'Esposito, 1999; Mendez und Cherrier, 2003). Iglói *et al.* (2010) und Bellassen *et al.* (2012) konnten übereinstimmend zeigen, dass bei der Reaktivierung des Gedächtnisses dreier erlernter Umdrehungen im Raum in unterschiedliche Richtungen und um unterschiedliche Grade der linksseitige Hippocampus aktiviert wurde und sich auf diese Weise ein Normkollektiv von Patienten mit klinisch leicht ausgeprägter Alzheimer-Demenz zuverlässig unterscheiden ließ.

Bei amnestischen MCI-Patienten fanden sich in mehreren Studien bereits Defizite in der Fähigkeit zur allozentrischen Navigation (Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009; Rankin *et al.*, 2007; Weniger *et al.*, 2011). Nedelska *et al.* (2012) konnten zudem zeigen, dass die Navigationsleistung bei MCI-Patienten positiv mit dem Volumen des rechtsseitigen Hippocampus korreliert.

Bei bereits klinisch schwerer betroffenen Multiple-domain MCI-Patienten vom amnestischen Subtyp waren über Defizite der allozentrischen Navigation hinausgehend auch schon egozentrische Navigationsstrategien mitbeeinträchtigt. Dies spiegelte sich direkt in Defiziten beim Erlernen von Routen wieder (Antonova *et al.*, 2009; Hort *et al.*, 2007).

### 1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

In den vorangegangenen Punkten 1.1 und 1.2. wurde dargelegt, wie notwendig die korrekte, valide und hinreichend frühzeitige Diagnosestellung eines MCI in Zukunft sein könnte, um so tatsächlich die Progression zu einer Alzheimer-Demenz verlangsamen zu können.

Zudem weiß man mittlerweile, dass leicht betroffene MCI-Patienten als Korrelat pathologischer Veränderungen mesiotemporal (Hippocampus und entorhinaler Kortex) sowie teilweise auch schon des medialen Parietalkortex (posteriorer cingulärer Kortex und retrosplenialer Kortex) bereits signifikante Defizite in der allozentrischen Navigation zeigen, während schwerer betroffene MCI-Patienten darüber hinausgehend auch schon Defizite in der egozentrischen Navigation haben (Chetelat *et al.*, 2002; Hort *et al.*, 2007; Whitwell *et al.*, 2008).

Allerdings gibt es bislang keine Untersuchungen der Navigationsleistung von MCI-Patienten in einem Navigationsparadigma in realer Umgebung und vor allem ist bislang nichts über die dabei verwendete Navigationsstrategie und die korrelierenden Hirnaktivierungsmuster bekannt.

Angesichts des doch nicht unerheblichen Unterschiedes einer Navigationsaufgabe in virtueller Umgebung mit dem Wegfall vestibulärer, somatosensorisch-propriozeptiver Eingänge sowie der Motoefferenz verglichen mit einer Navigationsaufgabe in realer Umgebung (Taubе *et al.*, 2013), wollten wir gezielt ein Navigationsparadigma in realer Umgebung verwenden, um so folgende Fragestellungen in einer Kohorte von MCI-Patienten zu untersuchen:

- Gibt es quantitative Unterschiede in der Navigationsleistung bei MCI-Patienten verglichen mit einer altersäquivalenten Gruppe von Normalpersonen.
- Zeigen sich dabei unterschiedliche Navigationsstrategien zwischen den beiden Gruppen, d.h. gibt es insbesondere Unterschiede im visuellen Explorationsverhalten.
- Gibt es Unterschiede in den Hirnaktivierungsmustern zwischen beiden Gruppen. Korreliert die Hirnaktivierung dabei mit der Navigationsleistung und/oder –strategie.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten- und Kontrollgruppe – Ein- und Ausschlusskriterien

Aus den Spezialambulanzen für Demenzen und kognitive Neurologie des Institutes für Schlaganfall- und Demenzforschung sowie der Neurologischen Klinik und Poliklinik der LMU-München wurden die an der Studie teilnehmenden, rechtshändigen MCI-Patienten ( $n=11$ ) mit einem Durchschnittsalter von  $69,2 \pm 4,1$  (MW $\pm$ SD) Jahren rekrutiert. Gemäß der aktuell gültigen diagnostischen Kriterien (Petersen et al., 2006) lag bei allen Patienten ein amnestisches MCI vor.

Die Kontrollgruppe (Ktr) bestand aus altersgleichen gesunden, rechtshändigen Normalpersonen ( $n=12$ ) mit einem Durchschnittsalter von  $67,2 \pm 3,8$  (MW $\pm$ SD) Jahren.

Bei allen aMCI-Patienten sowie allen Normalpersonen aus der Kontrollgruppe wurde eine standardisierte und ausführliche neuropsychologische Untersuchung mittels der Testbatterie CERAD plus durchgeführt. Diese wurde vom Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) in den USA mit dem Ziel entworfen, einen standardisierten, reliablen sowie validen Test für die Alzheimerdemenz-Diagnostik zu entwickeln, der auch gut durchführbar in der praktischen Handhabung und somit klinischen Anwendung ist (Moms *et al.*, 1989). Die Memory Clinic der Universität Basel erweiterte die deutschsprachige Version um drei Tests (Trail-Making Test A und B sowie phonematische Flüssigkeit) zu CERAD plus. Der Test besteht aus folgenden Unterpunkten:

**Semantische Wortflüssigkeit:** Aufbauend auf Isaacs und Kennie (1973) werden durch diesen Test Einschränkungen der Sprachproduktion und des semantischen Gedächtnisses gesucht. Dazu sollen Patienten so viele Tiere wie möglich innerhalb einer Minute aufzählen.

**Boston Naming Test:** In dieser von Goodglass *et al.* (1983) entwickelten Untersuchung sollen 15 einfache Zeichnungen von Objekten benannt werden. Die Wörter sind in 5er-Gruppen sortiert nach ihrer Häufigkeit in der Alltagssprache.

**Mini-Mental-State-Examination (MMSE):** Dieser auf Folstein *et al.* (1975) zurückgehende Test überprüft die Orientierung, das Kurz- und Langzeitgedächtnis, die Konzentration, die Sprache und praktische Fähigkeiten.

**Wortliste Lernen, Abrufen und Wiedererkennen:** Zur Prüfung des verbalen Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnisses werden dem Patienten zehn Wörter je für zwei Sekunden gezeigt, die er laut vorlesen und sich merken soll. Danach wird er aufgefordert, die gemerkten Begriffe wiederzugeben. Dies wird zweimal wiederholt, wobei sich die Reihen-

folge der Wörter ändert. Im Verlauf der CERAD-Testung (für gewöhnlich nach dem nächsten Subtest) wird der Patient gebeten, sich die zehn Wörter in Erinnerung zu rufen. Dadurch werden das intermediäre Neugedächtnis bzw. die Enkodierung ( $> 3$  min.) untersucht. Als nächstes werden die zehn Wörter zusammen mit zehn neuen Wörtern vorgelesen, wodurch die Diskriminabilität getestet wird. In der Auswertung wird aus dem Quotienten aus der Anzahl richtig abgerufener Worte und den im dritten Durchgang gelernten der Saving-Score berechnet. Dieser Quotient dient zum Vergleich von Kurzzeit/Arbeits- und intermediärem Neugedächtnis beim Betroffenen (Luck *et al.*, 2009).

**Figuren Abzeichnen und Abrufen:** Basierend auf der Untersuchung nach visuokonstruktiven Defiziten von Rosen *et al.* (1984) wird der Patient aufgefordert vier geometrische Figuren (Kreis, Rhombus, zwei überschneidende Rechtecke, Würfel) abzuzeichnen. Diese werden ihm nacheinander mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad präsentiert. Im Verlauf der neuropsychologischen Untersuchung wird der Patient aufgefordert, die entsprechenden Figuren aus seinem Gedächtnis erneut zu zeichnen.

**Trail Making Test A und B:** Den ursprünglich vom US-amerikanischen Militär verwendeten Test setzte Reitan (1971) erstmals als neuropsychologisches Diagnoseinstrument bei Patienten mit traumatischen Hirnschädigungen ein. Im Test A sollen die Patienten umkreiste Zahlen in aufsteigender Reihenfolge fortlaufend miteinander verbinden.

Ähnlich ist die Aufgabe im Test B. Allerdings wechseln sich hierbei Ziffern und Buchstaben ab (1-A-2-B-etc.). Mit diesem Test kann man die psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie exekutive Funktionen überprüfen (Tombaugh, 2004).

**Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter):** Bei diesem Test wird der Patient aufgefordert, möglichst viele Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen. Hierbei wird die verbale Flüssigkeit getestet.

**Datenanalyse CERAD:** Für die gesamte Testbatterie liegen Normwerte aus der Durchführung an 1.100 Gesunden vor. Mit diesen werden die Ergebnisse der Testperson verglichen, nachdem die Rohwerte an Alter, Geschlecht und Ausbildungsdauer der Person angepasst in Standardabweichungen der Norm umgewandelt wurden. Bei einer Abweichung im z-Wert von  $-1,5$  wird das Ergebnis im entsprechenden Subtest als pathologisch gewertet (Pfluger *et al.*, 2003). Bei allen aMCI-Patienten der vorliegenden Studie lag mindestens in einem Gedächtnis-spezifischen Subtest (d.h. verbales Gedächtnis bzw. Wortliste lernen oder figurales Gedächtnis bzw. Figuren abrufen und aus dem Gedächtnis zeichnen) der CERAD plus Testbatterie ein pathologischer z-Wert von  $< -1,5$  vor. Eine weitere Differenzierung in Single-domain vs. Multiple-domain aMCI-Patienten wurde auf Grund der begrenzten Gruppengröße nicht vorgenommen.

Bei den gesunden Normalpersonen in der Kontrollgruppe wurden mittels des CERAD plus Tests das Vorliegen eines MCI ausgeschlossen.

Das (prämorbid) Bildungsniveau war in den beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tab. 3). Mittels einer kranialen Kernspintomographie wurden bei allen Patienten und Kon-

trollpersonen relevante vaskuläre (Fazekas > 1) sowie andere relevante Pathologien wie Raumforderungen, entzündliche Läsionen sowie eine visuell signifikante Erweiterung der äußeren und/oder inneren Liquorräume ausgeschlossen (Fazekas *et al.*, 1987; Hachinski *et al.*, 2006). Eine Depression wurde bei allen teilnehmenden Probanden mittels des Beck's Depression Inventory (BDI) ausgeschlossen (Beck *et al.*, 1988). Mittels einer ausführlichen klinisch neurologischen Untersuchung wurden relevante sensorische Defizite, nämlich im Einzelnen uni- und/oder bilaterale vestibuläre Defizite (pathologischer Kopfpulstest nach Halmagyi), eine Polyneuropathie (Pallästhesie <5/8) sowie eine alltagsrelevante Visuseinschränkung (Visus s.c. <0.1) ausgeschlossen.

Kategorie	Kontrollpersonen n = 12	aMCI-Patienten n = 11	p-Wert
Alter (Jahre MW $\pm$ SD)	67,2 $\pm$ 3,8	69,2 $\pm$ 4,1	nicht signifikant
Geschlecht (Männer/Frauen)	5/6	5/6	nicht signifikant
Schulbildung (Jahre MW $\pm$ SD)	11,8 $\pm$ 2,8	11,5 $\pm$ 2,8	nicht signifikant
BDI Score (MW $\pm$ SD)	6,1 $\pm$ 2,2	6,8 $\pm$ 1,5	nicht signifikant

**Tabelle 1: Gruppenvergleich aMCI-Patienten und Kontrollpersonen**

## 2.2 Das Navigationsparadigma – Durchführung und Ablauf

Der räumliche Navigationstest in realer Umgebung fand in der nuklearmedizinischen Poliklinik des Klinikums Großhadern statt (Abb. 7). Bei allen aMCI-Patienten und Normalpersonen der Kontrollgruppe wurde der Navigationstest durchgeführt. Dieser bestand aus einer 10-minütigen Explorationsphase (siehe 3.2.1) sowie ebenfalls 10-minütigen Navigationsphase (siehe 3.2.2). Darüberhinaus absolvierte jeder Studienteilnehmer an einem separaten Termin über 10 Minuten stereotype Lokomotion mit selbstgewählter Geschwindigkeit ohne Navigation oder andere Modulationen (siehe 3.2.3).

### 2.2.1 Explorationsphase

Während der 10-minütigen Explorationsphase wurde dem teilnehmenden Probanden durch den Versuchsleiter die genaue Lokalisation der insgesamt fünf Navigationsziele (Ball-Pilz-Blume-Zug-Haus) innerhalb der nuklearmedizinischen Poliklinik gezeigt (Abb. 7). Diese wurden in fortlaufender Reihenfolge aufgesucht. Anhand der Abbildung mit dem Grundriss der nuklearmedizinischen Poliklinik, in der das Navigationsparadigma stattfand, ist ersichtlich, dass ein kleiner Teilabschnitt (siehe Abb. 7) nicht während der Explorationsphase begangen wurde. Dabei handelt es sich um eine Abkürzung, wenn man von den Zielbildern Zug und Haus zu den Zielen Ball und Blume gelangen soll.

Innerhalb der nuklearmedizinischen Poliklinik befanden sich viele, fixierte visuelle Fixationsziele entlang der Wegstrecken sowie an den Wegkreuzungen (siehe Abb. 7). Diese, insbesondere diejenigen an den Wegkreuzungen, können als visuelle Landmarken zur besseren Raumorientierung verwendet werden.

### 2.2.2 Navigationsphase

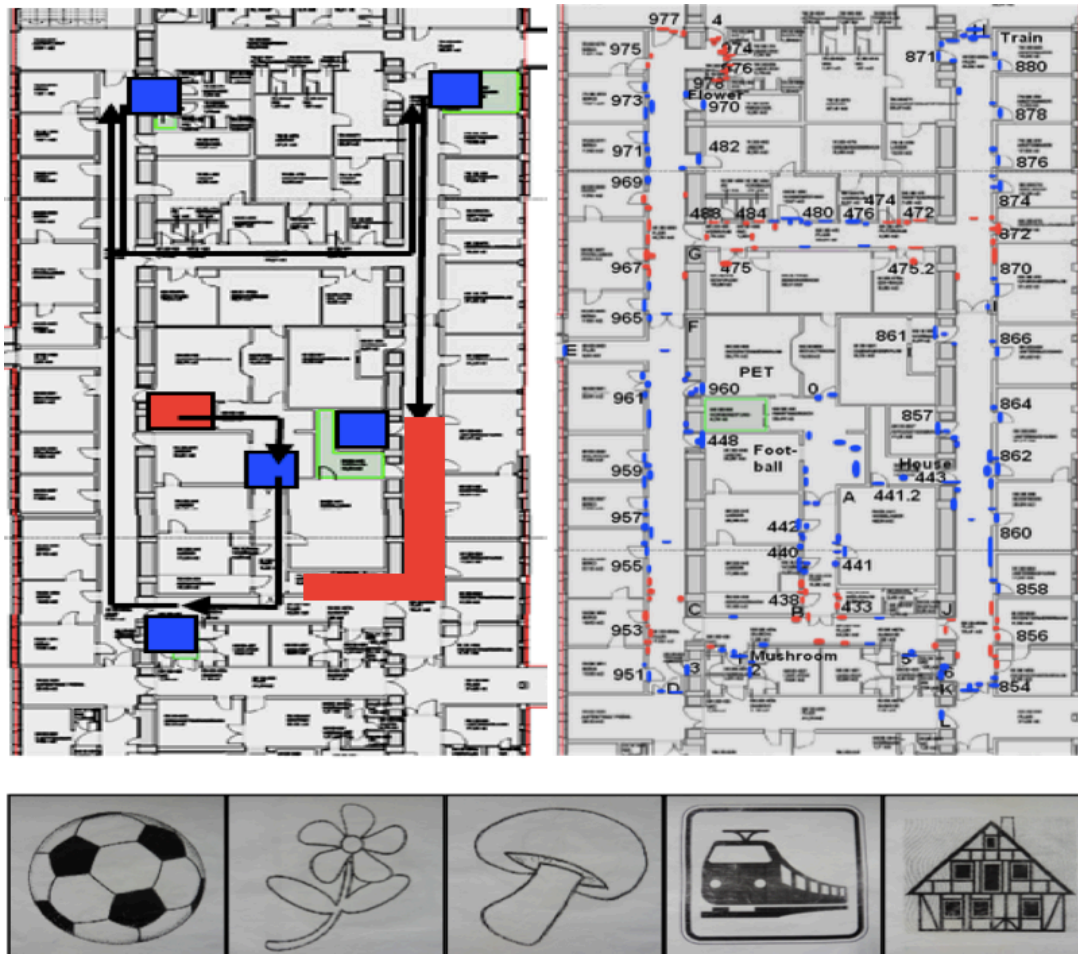
Unmittelbar nach der Explorationsphase erfolgte die Injektion des radioaktiven Tracers F-18-Fluor-Desoxyglukose (FDG). Anschließend begann die Navigationsphase, in welcher der teilnehmende Proband zu den vorgegebenen Navigationszielen selbstständig navigieren sollte. Insgesamt wurden in der ebenfalls 10-minütigen Navigationsphase zehn Einzelrouten in fortlaufender Reihenfolge abgefragt. Bei den ersten fünf Routen handelte es sich um die während der Explorationsphase gezeigten Routen, die übrigen zehn Routen waren neu zusammengestellte, unbekannte Routen (siehe Abb. 7). Dies war bewusst so gewählt, denn die ersten fünf Routen konnten durch eine egozentrische Navigationsstrategie erfolgreich absolviert werden, während für die zehn unbekannten Routen allozentrische Navigationsstrategien erforderlich waren. Zudem waren einige Routen bewusst so gewählt, dass man den während der Explorationsphase nicht beschrittenen Wegabschnitt als Abkürzungsweg nehmen konnte (siehe Abb. 7).

Durch das gezielte Abfragen der fünf verschiedenen Navigationsziele vor der Tracerinjektion und dem Beginn der Navigationsphase wurde gewährleistet, dass alle fünf Navigationsziele von den teilnehmenden Probanden (aMCI und Kontrollgruppe) erinnert und wiedergegeben werden konnten. Somit sollte eine Verzerrung des Abschneidens im Navigationstest auf Grund von Defiziten des verbalen Gedächtnisses der Navigationsziele ausgeschlossen werden.

### 2.2.3 Stereotype Lokomotion als Kontrollbedingung

An einem separaten zweiten Versuchstag wurden bei allen aMCI-Patienten sowie Normalpersonen der Kontrollgruppe mittels eines speziellen Lokomotionsparadigmas die Hirnaktivierungen während stereotyper Lokomotion gemessen. Hierzu absolvierten die Probanden über 10 Minuten stereotype Lokomotion in selbstgewählter Geschwindigkeit. Anschließend erfolgte die FDG-Injektion und anschließend eine weitere 10-minütige Lokomotionsphase mit selbstgewählter Geschwindigkeit (vgl. La Fougere *et al.*, 2010). Analog zum Ablauf des Navigationsparadigmas (Exploration-Navigation) diente die erste 10-minütige Lokomotionsphase einer Präaktivierung, um während der zweiten Lokomotionsphase nach der Tracerinjektion die Hirnaktivierung während stereotyper Lokomotion zu erfassen.

Durch die Subtraktion der Hirnaktivierungen während stereotyper Lokomotion von denjenigen während der realen Navigationsaufgabe konnten schließlich für jeden Probanden die „Navigations-spezifischen“ Hirnaktivierungen dargestellt werden (Details zur FDG-PET-Bildgebung unter 3.3).



**Abbildung 7: Darstellung des Navigationsparadigmas mit den einzelnen Zielen, Routen sowie dem exakten Ablauf.** Oben links der Grundriss der nuklearmedizinischen Poliklinik mit dem Startpunkt (rot) und den fünf Navigationszielen (blau) sowie den einzelnen Routen/Trajektorien während der Explorationsphase. Rot markiert der nicht beschrittene, mögliche Abkürzungsweg in der Navigationsphase.

Oben rechts eine Darstellung der visuellen Landmarken im Navigationsparadigma, in Rot diejenigen visuellen Landmarken an Wegkreuzungen und in Blau diejenigen entlang des Weges. In der Mitte eine Darstellung der einzelnen Navigationsziele (Ball-Pilz-Blume-Zug-Haus).

Einzelne Routen	Strategie	Mögliche Abkürzung
Start->Ball	Egozentrisch	Nein
Ball->Pilz	Egozentrisch	Nein
Pilz->Blume	Egozentrisch	Nein
Blume->Zug	Egozentrisch	Nein
Zug->Haus	Allozentrisch	Nein
Haus->Pilz	Allozentrisch	Ja
Pilz->Ball	Allozentrisch	Nein
Ball->Zug	Allozentrisch	Ja
Zug->Blume	Allozentrisch	Nein
Blume->Haus	Allozentrisch	Nein
Haus->Pilz	Allozentrisch	Ja
Pilz->Zug	Allozentrisch	Ja
Zug->Ball	Allozentrisch	Ja
Ball->Haus	Allozentrisch	Ja
Haus->Ball	Allozentrisch	Ja

**Tabelle 2: Übersicht der 15 Einzelrouten während der Navigationsphase.**

## 2.3 Messung der Hirnaktivierungen während der realen Navigationsaufgabe mittels 18-Fluor-Desoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

### 2.3.1 Methodische Grundlagen

Im Hirnstoffwechsel nimmt Glukose als energielieferndes Substrat eine zentrale Rolle ein. Die zerebrale Glukoserate, also der Glukoseverbrauch des Hirnparenchyms, beträgt im Ruhezustand 40-60  $\mu\text{mol Glukose}/100\text{g}/\text{min}$  für die graue Substanz und ca. 15  $\mu\text{mol Glukose}/100\text{g}/\text{min}$  für die weiße Substanz. Steigt die Aktivität in bestimmten Hirnarealen, so nimmt auch der Glukoseumsatz direkt proportional zur Perfusion zu (Barinaga, 1997; Herholz, 2003; Yarowsky und Ingvar, 1981).

Zur Messung des Glukoseumsatzes wurde F-18-Fluor-Desoxyglukose als Tracer verwendet. Es handelt sich dabei um ein Glukoseanalogon, bei dem eine Hydroxylgruppe durch das radioaktive  $^{18}\text{F}$  ersetzt wurde. Die FDG wird mittels eines in der Zellmembran lokalisierten Glukosetransporters in die aktivierten Nervenzellen aufgenommen, intrazellulär durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert und nach dieser Phosphorylierung nicht weiter im intrazellulären Stoffwechsel verändert. Man weiß, dass ca. 90% der applizierten FDG in den ersten 10 Minuten nach der Injektion in die aktivierten Nervenzellen aufgenommen werden (Raichle und Mintun, 2006) (Abb. 8). Somit akkumu-



liert die radioaktiv markierte Glukose in den aktivierten Nervenzellen während der Navigationsphase bzw. der 10-minütigen Phase mit stereotyper Lokomotion (Abb. 8). Die abgegebene Strahlung kann mittels eines Positronen-Emissions-Tomographen gemessen werden. Dadurch kann schließlich die Nervenzellaktivierung in den jeweiligen Hirnarealen visualisiert werden (Phelps *et al.*, 1979). Die Halbwertszeit von  $^{18}\text{F}$  beträgt 109,7 Minuten. Mehrere aufeinanderfolgende Untersuchungen sind damit also nicht möglich (Kapoor *et al.*, 2004).

Im Folgenden wird kurz näher auf die Funktionsweise des PET-Scanners zur Generierung der Bilddatensätze eingegangen.

Beim Zerfall des Radiopharmakons  $^{18}\text{F}$  werden neben Neutrinos, die mit der Umgebung nahezu keine Wechselwirkungen eingehen, positiv geladene Positronen emittiert. Treffen diese auf ein negativ geladenes Elektron, so kommt es zu Annihilation der beiden Teilchen. Dabei entsteht elektromagnetische Strahlung in Form von zwei sich diametral auseinander bewegenden Photonen, die jeweils eine Energie von 511 keV besitzen. Die Messung der beiden Photonen erfolgt mittels kreisförmig um die zu untersuchende Region angebrachter Detektoren. Diese bestehen aus Szintillationskristallen und dahinter geschalteten Photomultipliern. Trifft ein Photon auf einen Szintillationskristall, so wird dieser durch Stoßprozesse angeregt und gibt die dabei freiwerdende Energie in Form von Licht wieder ab. Das Lichtsignal kann dann durch den Photomultiplier detektiert und verstärkt werden. Das Messprinzip ist dabei die Koinzidenzmessung. Werden zwei gegenüberliegende Detektoren innerhalb eines Zeitraums von wenigen Nanosekunden angeregt, so kann aus der Berechnung der räumlichen und zeitlichen Verteilung der Ursprung der beiden Photonen ermittelt werden (Fox und Raichle, 1986).

### 2.3.1 ECAT EXACT HR+ PET Scanner

Bei unseren Messungen wurde ein ECAT EXACT HR+ PET Scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) verwendet. Es wurden damit simultan 63 Schichten mit einem Sichtfeld von 15,5 cm aufgenommen. Die Auflösung betrug 4 mm im Zentrum und 4,8 mm im Randbereich. Aufgezeichnet wurden drei Bilder von jeweils 10 Minuten.

### 2.3.2 Datenanalyse

Für die weitere Bearbeitung wurden die drei Einzelbilder zu einem Bild zusammengefügt und nach einer Rekonstruktion über eine gefilterte Rückprojektion in ein NIfTI-Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) (128x128 Pixelmatrix; 2mm Pixelgröße) überführt.

Die folgende Auswertung erfolgte mit der in Matlab 7.1 (MathWorks, Natick, MA, USA) implementierten Software SPM5 (Statistical Parametric Mapping) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London).

In einem ersten Schritt wurden die während der Messung aufgetretenen Kopfbewegungen korrigiert, um Bewegungsartefakte in den Bilddaten zu vermeiden. Es wurde dazu durch die Software automatisch eine Ausgangs-Referenzlage definiert und alle weiteren Aufnahmen auf diese Ausrichtung projiziert.

Um die Hirnaktivität der verschiedenen Probanden im Anschluss untereinander vergleichen zu können, wurde das Aktivitätsmuster zuerst in ein einheitliches Koordinatensystem übertragen. Die individuelle Gehirnanatomie wurde dazu in einen standardisierten Raum transformiert. Auch dieser Schritt wurde über SPM5 automatisch durchgeführt.

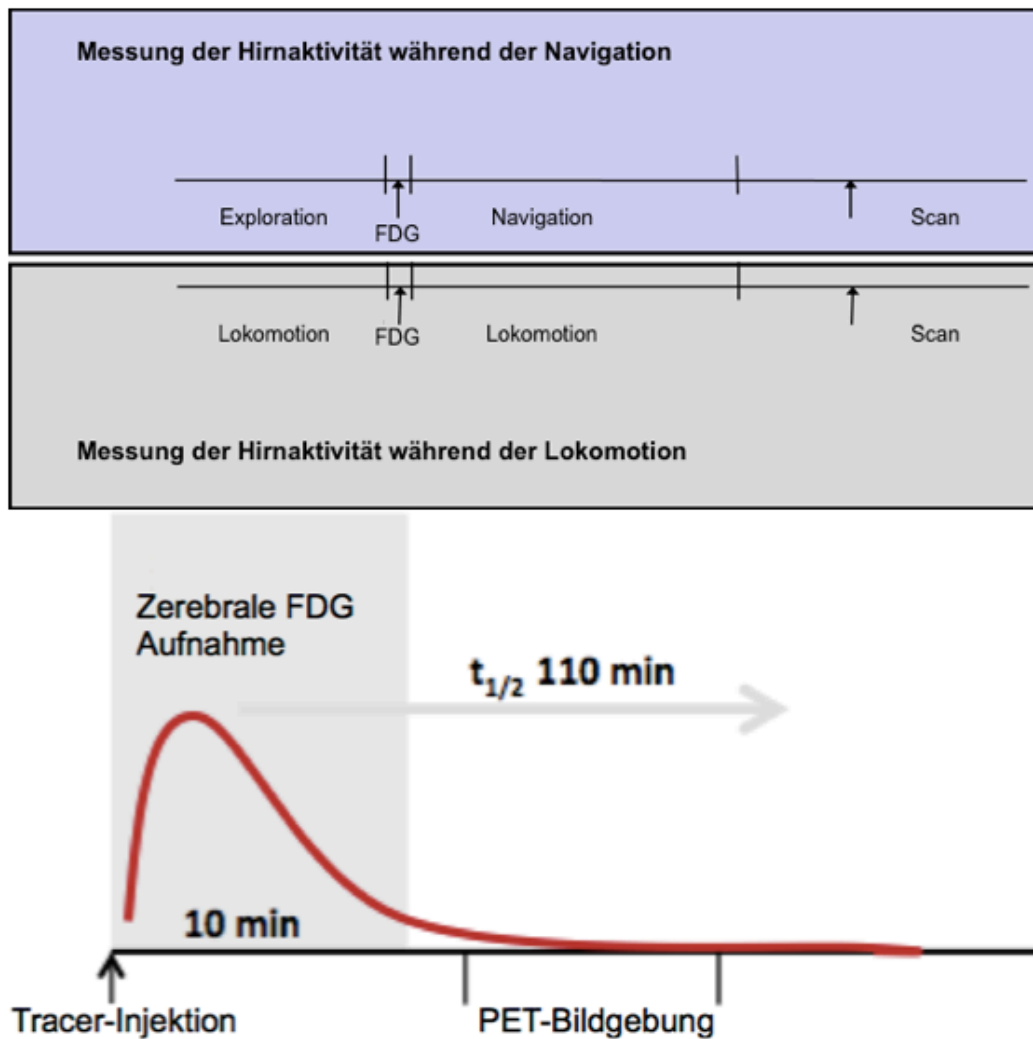
Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde der gesamte Datensatz dann mit einem Gauß-Filter bearbeitet. Anschließend wurden globale Unterschiede im Glukosemetabolismus zwischen den Probanden mittels einer Kovarianzanalyse korrigiert.

Die Bildaufbereitung erfolgte insgesamt nach den von Friston *et al.* (1995) aufgestellten Vorgaben.

Bevor Gruppenunterschiede zwischen den Normalpersonen und den aMCI-Patienten untersucht werden konnten, erfolgte die Durchführung der so genannten First-Level-Analyse. Durch die Subtraktion der bei der stereotypen Lokomotion gemessenen Hirnaktivierungen von denen während der realen Navigationsaufgabe konnten die durch die räumliche Navigation in realer Umgebung spezifischen Hirnaktivierungen visualisiert werden (Abb. 8).

In der Second-Level-Analyse konnten dann die Gruppenunterschiede aufgezeigt werden. Verglichen wurde das Aktivitätsmuster sowohl bei der Lokomotion, als auch bei der Navigation zwischen den beiden Gruppen (aMCI vs. Kontrollgruppe). Innerhalb der Gruppe wurden außerdem Regressionsanalysen mit dem CERAD-Score, der Lokomotionsgeschwindigkeit und der Navigationsleistung als Kovarianten durchgeführt.

Die weitere Auswertung erfolgte ebenfalls mittels SPM5. Die Software ermöglicht für jedes Voxel die dreidimensionale statistische Analyse im stereotaktischen Raum. Dies ermöglicht die spezifische regionale Unterscheidung zwischen Bilddatensätzen verschiedener Gruppen.



**Abbildung 8: Zeitlicher Ablauf der FDG-PET-Messungen.** Wichtig ist die Kinetik nach der FDG-Injektion, wonach ca. 90% der applizierten FDG in die aktivierten Nervenzellen über die nächsten 10 Minuten aufgenommen werden, d.h. genau die 10 Minuten während der stereotypen Lokomotion und Navigation. Durch die posthoc Subtraktion der Hirnaktivierungen während stereotyper Lokomotion von den Hirnaktivierungen während der Navigationsaufgabe in realer Umgebung lassen sich schließlich die „Navigations-spezifischen“ Hirnaktivierungen visualisieren.

## 2.4 Blickgesteuertes Kopfkamerasystem (EyeSeeCam)

### 2.4.1 Grundlagen von Augenbewegungen und Augenbewegungsmessungen

Zur Analyse und Interpretation aufgezeichneter Augenbewegungen müssen zunächst die folgenden verschiedenen Arten von Augenbewegungen differenziert werden:

Bei einer (*Blick*)*fixation* handelt es sich um das gezielte Betrachten eines Objekts mit der Fovea centralis als Ort des schärfsten Sehens. Bei der *visuellen Exploration* einer räumlichen Umgebung kommt es zu vielen aufeinanderfolgenden Fixationen, bei der jede einzelne im Durchschnitt zwischen 200 und 300 Millisekunden dauert (Rayner, 1998). Zwischen den einzelnen Blickfixationen liegen Sakkaden. Dabei handelt es sich um konjugierte, zielgerichtete und schnelle Augenbewegungen mit einer Geschwindigkeit von ca. 240-500 Winkelgrad pro Sekunde. Davon abzugrenzen sind die wesentlich langsameren Augenfolgebewegungen (ca. 50-100 Winkelgrad pro Sekunde). Nachdem bei Sakkaden auf Grund ihrer hohen Geschwindigkeit kein scharfes Bild auf der Retina abgebildet werden kann, wird die Weiterleitung des visuellen Eingangs zumindest teilweise unterdrückt. Diesen Vorgang bezeichnet man als "saccadic suppression" (Burr et al., 1994).

Erste Untersuchungen von Augenbewegungen fanden bereits Ende des 19. Jahrhunderts statt, wobei damals nur subjektive und deskriptive Beurteilungen möglich waren (Rayner, 1998). Objektivierbare und quantitative Analysen waren erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts möglich, indem man mittels Videokameras das Blickverhalten registrierte und so posthoc die Zeitdauer von Fixationen auswerten konnte. Einsatz fand diese Methode damals vornehmlich bei der Analyse von Bildbetrachtungen sowie des Lesens.

Erstmals untersucht wurde das visuelle Blickverhalten außerhalb eines Laborsettings in realer Umgebung von Mackworth und Thomas im Jahre 1962. Dazu verwendeten sie eine auf dem Kopf tragbare Kamera, die das Gesichtsfeld des Probanden aufzeichnete, und eine zweite Kamera, welche die Augenbewegungen aufzeichnen konnte. Mittels mehrerer Optiken konnte dann zur Bestimmung der Blicksteuerung über die Reflexion der Kornea der foveale Fokus als roter Punkt in das Bild der Gesichtsfeldkamera übertragen werden. Dies stellte die Grundlage des heutigen Eyetrackings dar und wurde vor allem mit kleiner werdenden Kameras vermehrt eingesetzt (Lang und Clonts, 1997).

#### **2.4.2 EyeSeeCam - Datenaufzeichnung**

Bei dem von uns verwendeten Kopfkamerasystem handelt es sich um das EyeSeeCam-Kopfkamerasystem (Abb. 9), welches eigens vom Institut für klinische Neurowissenschaften der LMU entwickelt wurde. Das Kamerasystem besteht aus drei einzelnen an einem Stirnband angebrachten Kameras. Diese zeichnen über transparente Infrarotspiegel die zur Fixationsbestimmung benötigten Videodaten auf. Die dabei gewonnenen Daten werden über eine 6-Pin IEEE1394 Verbindung (FireWire) auf einem Laptop (MacBook, Apple) gespeichert. Gleichzeitig wird das System über diese Verbindung mit Strom versorgt. Unterhalb der Weitwinkelkamera befindet sich ein Laser, der für die Kalibrierung der Kamera notwendig ist. Die Ansteuerung des Laptops erfolgt mittels eines Tablet-PC (iPad, Apple) über eine WLAN-Verbindung.

Zur genauen Funktionsweise der Pupillendetektion und Algorithmen zur Blickrichtungsrekonstruktion sei an dieser Stelle auf die Publikationen von Schneider *et al.* (2009) und Dera *et al.* (2006) verwiesen.



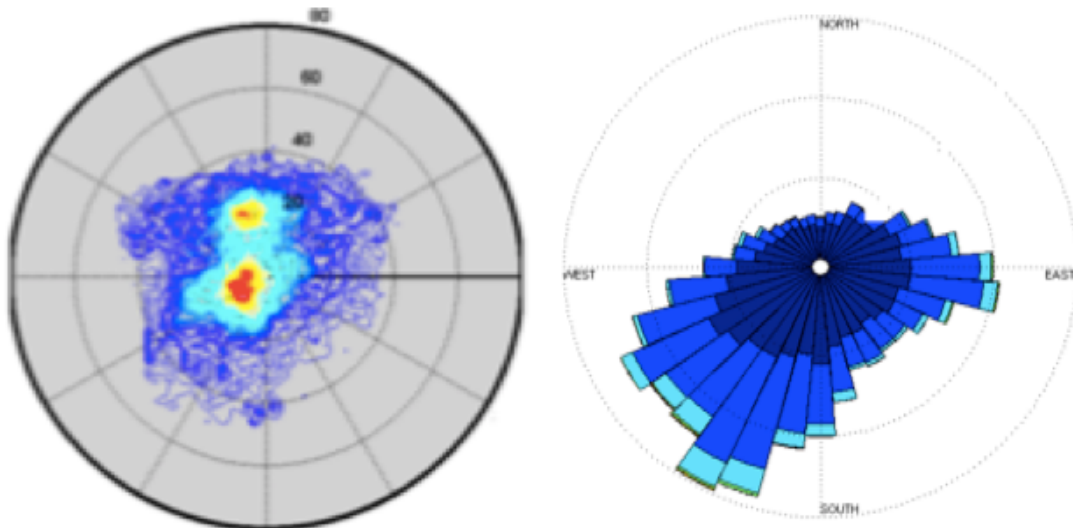
**Abbildung 9: Blickgesteuertes Kopfkamerasystem (EyeSeeCam).**

### **2.4.3 EyeSeeCam - Datenanalyse**

Die Auswertung der während des Navigationstests aufgezeichneten Kameradaten erfolgte mittels eines eigens programmierten MATLAB-Skripts.

Zunächst wurden die Augenbewegungsdaten ausgewertet. Durch die Darstellung der Augenpositionen entlang der x- und y-Achse konnte das Blickfeld der Probanden als sogenannte Heatmap visualisiert werden (Abb. 10).

Durch die Differenzierung von Sakkaden ( $>240$  Winkelgrad/sec) von Blickfixationen konnte die Gesamtsumme der Sakkaden mit deren Richtungen dargestellt werden (Abb. 9).



**Abbildung 10: Blickpositionen/Blickfeld und Sakkaden.** Beispielhafte Darstellung des gesamten Blickfeldes als Heatmap (links) sowie der Sakkaden als Windrosendiagramm (rechts).

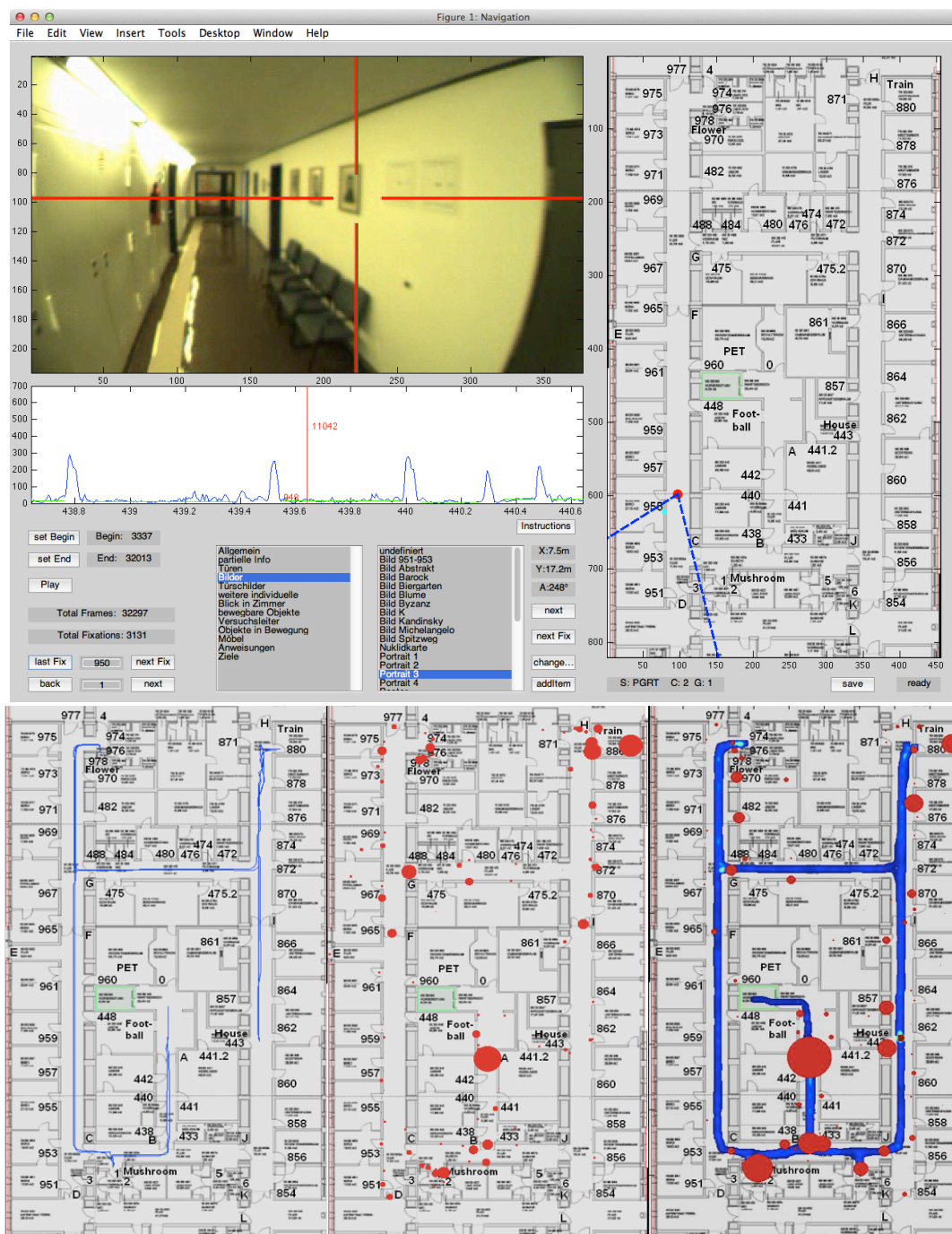
Für detailliertere Analysen des Navigationsverhaltens erfolgte posthoc eine Annotation der einzelnen visuellen Fixationen und der absolvierten Wegstrecke aus den aufgezeichneten Videos jedes einzelnen Probanden während dessen Navigationstests auf den Grundriss des Navigationsparadigmas mittels MATLAB (Abb. 11). So konnten die während des Navigationstests zurückgelegte Wegstrecke und die visuellen Fixationen zu individuellen Navigogrammen verschmolzen werden (Abb. 11). Die gesamten visuellen Fixationen während des Navigationstests wurden schließlich hinsichtlich der genauen Blickziele dezidiert ausgewertet. Dabei wurden drei große Kategorien unterschieden, nämlich unspezifische Fixationen (z.B. Boden/blanke Wand), Test-spezifische Fixationen (z.B. Navigationsziele) sowie statische Objekte, welche als Orientierungsmarken und somit als visuelle Landmarken dienen können (z.B. Bilder) (Abb. 12).

Ausgehend von den Karten der Augenpositionen/Blickfelder und Sakkaden (Abb. 10) sowie der individuellen Navigogramme und visuellen Fixationen (Abb. 11 und 12) erfolgten schließlich gruppenübergreifende statistische Analysen für folgende einzelne Parameter: Gesamtzahl von Sakkaden und visuellen Fixationen, Dauer der Fixationen, Gesamtzahl der fixierten Objekte, Anzahl der spezifischen Fixationen sowie die Anzahl von Suchsakkaden und Suchfixationen. Dabei handelt es sich um wiederholte Fixationen und Sakkaden auf spezifische Objekte hin.

## 2.5 Statistische Analysen

Zudem erfolgten gruppenübergreifende statistische Analysen der erfolgreich gefunden Navigationsziele bzw. der Anzahl erfolgreich zurückgelegter Einzelrouten während des Navigationstests, quantitative Subanalysen egozentrischer sowie allozentrischer Einzelrouten und der Verwendung der Abkürzungsstrecke sowie eine Analyse der selbstgewählten Geschwindigkeit während der Navigationsphase.

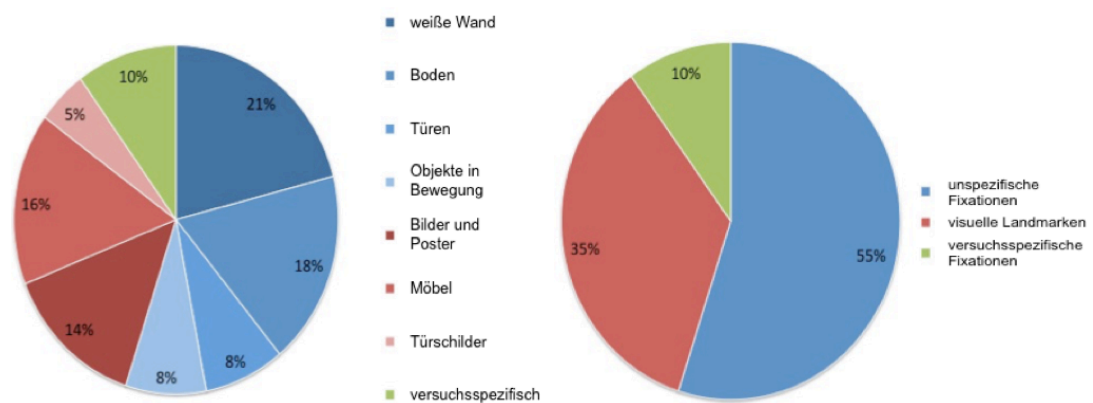
Sämtliche statistischen Analysen erfolgten mittels SPM5. Für sämtliche quantitativen Parameter wurden mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests geprüft, ob die Daten normalverteilt sind. Bei normalverteilten Daten wurde als statistischer Test der ungepaarte t-Test verwendet, für nicht normalverteilte Daten wurden nicht-parametrische Testverfahren wie der Mann-Whitney-U Test oder Wilcoxon-Rangtest verwendet. Für die statistische Analyse sämtlicher quantitativer Parameter zur Analyse des visuellen Explorationsverhaltens sowie der zurückgelegten Wegstrecke wurde eine ANOVA durchgeführt. Für die Korrelationsanalysen wurde der Pearson's Korrelationskoeffizient angewendet. Als signifikant wurden Ergebnisse gewertet mit einem p-Wert von  $<0,05$ .



**Abbildung 11: Annotation der Kameradaten und Erstellung individueller Navigogramme.** Oben dargestellt ein Bildausschnitt aus der Videoaufzeichnung der EyeSee-Cam während der Navigationsphase sowie die posthoc Annotation der visuellen Fixation auf den Grundriss des Navigationsparadigmas mittels MATLAB.

Unten links eine Karte des Grundrisses mit der eingezeichneten individuellen Wegtrajektorie (blaue Linie), in der Mitte einzelne visuelle Fixationen während des Navigationsstests (rote Kreise) sowie rechts ein individuelles Navigogramm als Fusion der Wegtrajektorie (blaue Linie) plus der visuellen Fixationen (rote Kreise).





**Abbildung 12: Detaillierte prozentuale Analyse der visuellen Fixationen.**

Links eine detaillierte Kategorisierung der einzelnen visuellen Fixationen.

Rechts eine Einteilung der einzelnen visuellen Fixationen in die drei übergeordneten Kategorien (unspezifische - versuchsspezifische – visuelle Landmarken).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Psychometrische Daten und Navigationsleistung der aMCI-Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe

Alle Studienteilnehmer der aMCI- und Kontrollgruppe absolvierten die komplette CERAD plus Testbatterie. In den Gruppenvergleich miteingeflossen sind als Subtests der MMSE, TMT-B, Wortliste abrufen sowie Figuren abrufen. Tabelle 2 und 3 zeigen die Rohwerte für die aMCI-Patienten und Normalpersonen aus der Kontrollgruppe. Tabelle 4 zeigt im direkten Gruppenvergleich die signifikanten Unterschiede zwischen den aMCI-Patienten und Normalpersonen mit, wie erwartet, signifikant schlechteren Leistungen in allen vier Subtests bei den aMCI-Patienten.

Patient	Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)	Alter (Jahre)	MMSE (Gesamt- wert)	TMT-B (Dauer Sek.)	Wortliste Lernen/Abruf (Anzahl Worte)	Figuren lernen/Abruf (Gesamtwert)
A. E.	w	73	25	173	5	7
D. J.	m	63	29	165	3	10
F. H.	m	73	30	160	6	8
G. H.	m	73	28	156	4	10
H. I.	w	73	27	172	2	5
N. E.	w	72	27	178	3	4
R. R.	w	68	28	164	5	11
P. I.	w	63	27	162	3	12
G. P.	m	71	28	171	5	9
E. H.	m	65	29	125	6	5
B. I.	w	67	25	190	2	9
A. E.	w	73	25	173	5	7

**Tabelle 3: CERAD-Ergebnisse der einzelnen aMCI-Patienten.**

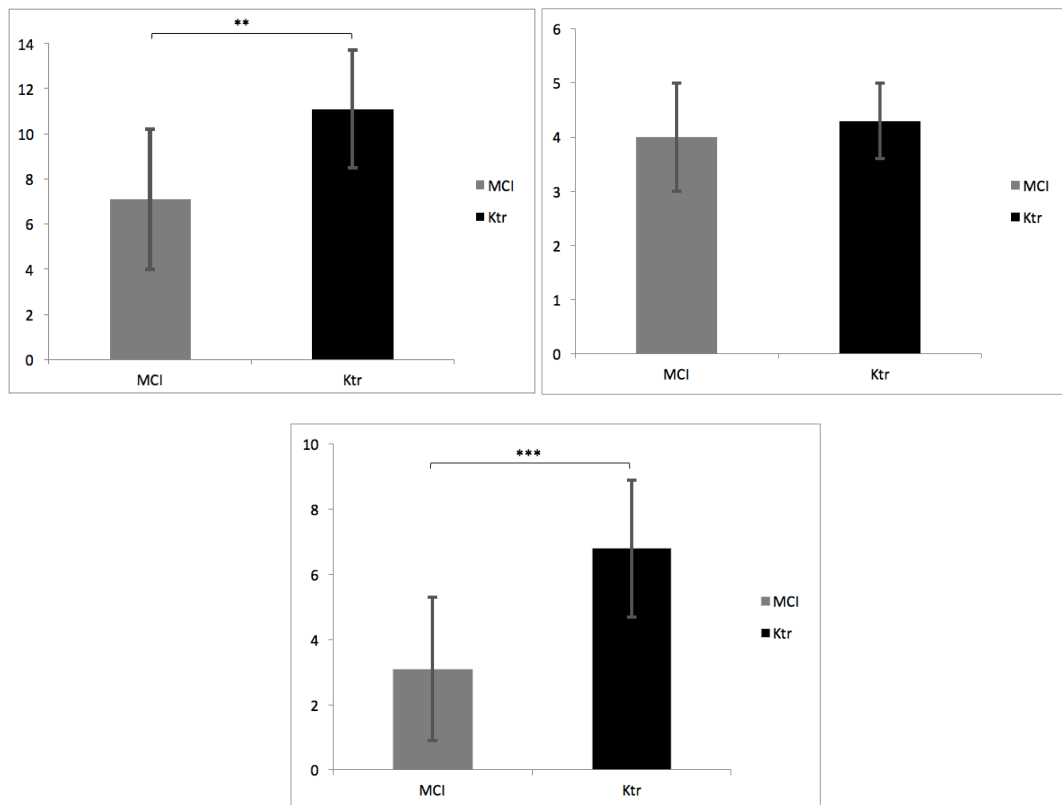
Patient	Geschlecht (w=weiblich, m=männlich)	Alter (Jahre)	MMSE (Gesamt- wert)	TMT-B (Dauer Sek.)	Wortliste Lernen/Abruf (Anzahl Worte)	Figuren lernen/Abruf (Gesamtwert)
A. I.	w	69	29	75	9	11
B. G.	w	71	30	63	6	12
D. K.	w	69	28	86	7	14
D. M.	w	70	29	46	8	10
G. A.	m	66	30	91	6	9
H. M.	m	62	28	67	7	11
K. G.	w	73	29	73	8	10
M. S.	m	73	30	48	5	7
K. F.	w	63	29	104	7	14
W. N.	m	64	28	56	4	13
Z. M.	m	67	29	69	6	12
F. E.	m	72	30	98	7	11

**Tabelle 4: CERAD-Ergebnisse der einzelnen Normalpersonen aus der Kontrollgruppe.**

Kategorie	Kontrollpersonen n = 12	aMCI-Patienten n = 11	p-Wert
MMSE (Gesamtwert MW $\pm$ SD)	29,1 $\pm$ 0,8	27,5 $\pm$ 1,6	0,007 (*)
TMT-B (Dauer Sek. MW $\pm$ SD)	73,0 $\pm$ 18,8	108,4 $\pm$ 29,7	0,002 (**)
Wortliste abrufen (Anzahl Worte MW $\pm$ SD)	6,7 $\pm$ 1,4	4,0 $\pm$ 1,5	< 0,001 (***)
Figuren abrufen (Gesamtwert MW $\pm$ SD)	11,2 $\pm$ 2,0	8,2 $\pm$ 2,6	0,006 (*)

**Tabelle 5: CERAD-Ergebnisse im Gruppenvergleich.**

Auch die Leistung während des Navigationstests in realer Umgebung war bei den aMCI-Patienten signifikant schlechter als bei den gesunden, altersgleichen Normalpersonen (aMCI:  $7.1 \pm 3.1$  vs. Ktr:  $11.1 \pm 2.6$  Ziele korrekt gefunden,  $p < 0.01$ ) (Abb. 13). Eine detaillierte Analyse der insgesamt 15 verschiedenen Navigationsrouten ergab, dass die Leistung für die während der Explorationsphase gezeigten und erlernten fünf Routen gleich war für beide Gruppen (aMCI:  $4.0 \pm 1.0$  vs. Ktr:  $4.3 \pm 0.7$ ,  $p = 0.4$ ). Im deutlichen Gegensatz dazu war die Leistung bei den zehn während der Explorationsphase nicht gezeigten, neuen Routen signifikant schlechter bei den aMCI-Patienten (aMCI:  $3.1 \pm 2.2$  vs. Ktr:  $6.8 \pm 2.1$ ,  $p < 0.001$ ) (Abb. 13).



**Abbildung 13: Navigationsleistung im Gruppenvergleich.** Oben links die Mittelwerte der Anzahl der insgesamt gefundenen Ziele mit Standardabweichung im Gruppenvergleich. Oben rechts die Mittelwerte der Anzahl der gefundenen Ziele für die während der Explorationsphase gezeigten Routen. Unten die Mittelwerte der gefundenen Ziele, für die neuen, während der Exploration nicht gezeigten Routen.

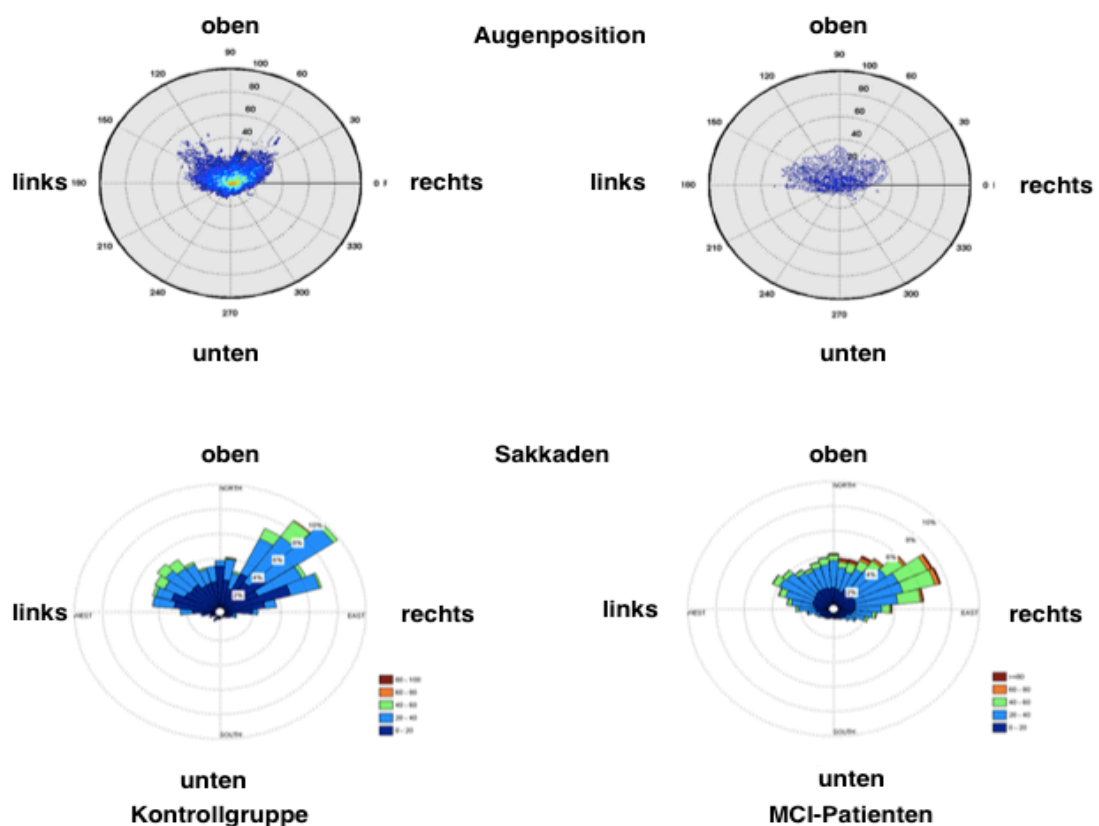
Die selbstgewählte mittlere Geschwindigkeit während der Navigationsaufgabe war signifikant langsamer bei den aMCI-Patienten ( $p < 0.01$ ), wie Tabelle 5 zeigt.

Bei den aMCI-Patienten korrelierte die Leistung im räumlichen Navigationstest positiv mit dem Ergebnis des CERAD-Subtests "Wortliste lernen und abrufen" ( $r = 0.58$ ) und besonders gut mit dem Ergebnis des CERAD-Subtests "Figuren lernen und abrufen" ( $r = 0.78$ ) (Tab. 6). Keine derart gute Korrelation gab es mit dem Ergebnis des CERAD-Subtests TMT-B ( $r = 0.38$ ) (Tab. 6)

Bei allen Studienteilnehmern (aMCI-Patienten und gesunde Normalpersonen) zeigte sich eine altersabhängige Abnahme der Leistung im Navigationstest (aMCI:  $r = -0.64$ ; Ktr:  $r = -0.74$ ) (Tab. 6).

### 3.2 Visuelles Explorationsverhalten und Navigationsstrategie

Das visuelle Explorationsverhalten der aMCI-Patienten war deutlich anders als bei den gesunden Normalpersonen. Die Augenbewegungen und Blickpositionen waren bei den aMCI-Patienten wesentlich diffuser verteilt. Die gesunden Kontrollpersonen hingegen hatten ihren Blickfokus unmittelbar geradeaus nach vorne gerichtet (Abb. 14). Ebenso auffällig war die erhöhte Anzahl an Sakkaden in den lateralen Bereichen der Gesichtsfelder bei den aMCI-Patienten (Abb. 14).



**Abbildung 14: Darstellung des Blickfeldes und der Sakkaden.** Oben dargestellt das Blickfeld der Normalpersonen (links) und der aMCI-Patienten (rechts) mit deutlich diffuser verteiltem Blickfeld bei den aMCI-Patienten. Unten dargestellt die Sakkaden der Normalpersonen (links) und der aMCI-Patienten (rechts) mit deutlich diffuser verteilten Sakkaden bei den aMCI-Patienten, mit mehr Sakkaden in die lateralen Bereiche des Gesichtsfeldes.

Detaillierte Analysen des visuellen Fixationsverhaltens ergaben eine signifikant größere Anzahl von Suchsakkaden ( $p < 0.01$ ) sowie auch einen deutlichen Trend hin zu mehr Suchfixationen ( $p = 0.066$ ) bei den aMCI-Patienten. Die Gesamtzahl an Sakkaden, deren Frequenz und die Gesamtzahl an visuellen Fixationen hingegen waren nicht unterschiedlich in den beiden Gruppen (Tab. 5). Die aMCI-Patienten zeigten signifikant mehr Fixationen auf visuelle Objekte ( $p < 0.05$ ), welche als visuelle Landmarken dienen können (Tab. 5). Weiterhin ergaben qualitative Auswertungen der Navigationsvideos, dass die aMCI-Patienten deutlich mehr visuelle Fixationen an Wegkreuzungen hatten als die gesunden Normalpersonen (Abb. 15).

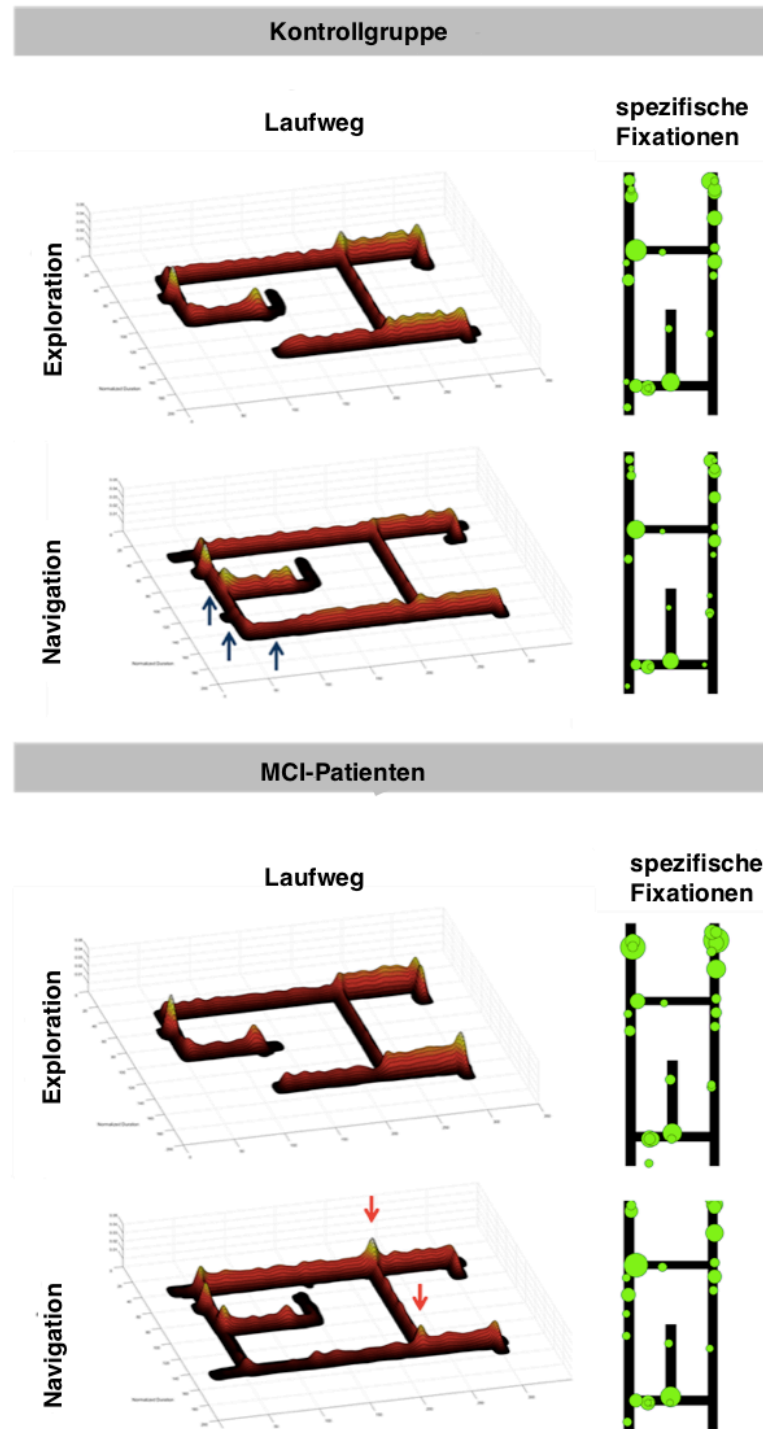
Abgesehen vom visuellen Fixationsverhalten gab es auch signifikante Unterschiede in der zurückgelegten Wegstrecke zwischen den aMCI-Patienten und den gesunden Normalpersonen (Abb. 15). Die aMCI-Patienten verbrachten eine deutlich längere Zeitdauer an den Wegkreuzungen (Abb. 15), den während der Explorationsphase nicht gezeigten Abkürzungsweg innerhalb des Paradigmas jedoch verwendeten die aMCI-Patienten signifikant seltener. (aMCI:  $0.36 \pm 0.67$  versus Ktr:  $2.2 \pm 1.5$ ,  $p < 0.01$ ) (Abb. 15 und 16).

	Kontrollgruppe	aMCI-Patienten	ANOVA p-Wert
Sakkaden gesamt (Anzahl)	3245	3992	0,68
Fixationen gesamt (Anzahl)	1464	1648	0,15
Durchschnittliche Fixationsdauer (sec.)	2,1	1,9	0,41
Fixierten Objekte (Anzahl)	704	912	0,0029 (**)
Spezifischen Fixationen (Anzahl)	116	159	0,003 (**)
Suchsakkaden (Anzahl)	2254	2894	0,005 (*)
Suchfixationen (Anzahl)	934	1042	0,066
Durchschnittsgeschwindigkeit (km/h)	1,1	0,7	0,003 (**)
Geschwindigkeit Navigation/Exploration	0,9	0,6	0,002 (**)
Verwendete Abkürzungswege (Anzahl MW $\pm$ SD)	0.36 $\pm$ 0.67	2.2 $\pm$ 1.5	<0.01 (**)

**Tabelle 6: Darstellung der einzelnen quantitativen Parameter des visuellen Explorationsverhaltens und der zurückgelegten Navigationstrajektorie im direkten Gruppenvergleich.**

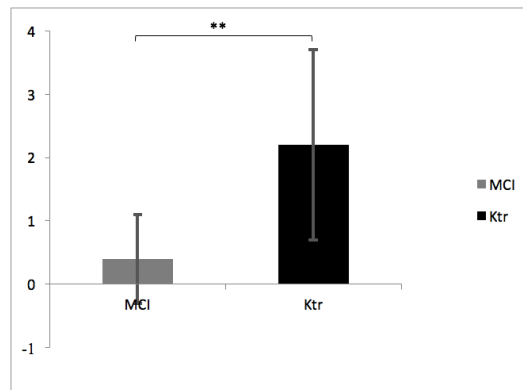
Kontrollpersonen							
aMCI-Patienten		Navigationsleistung	Durchschnittsgeschwindigkeit	Wortliste abrufen	Figuren abrufen	TMT-B	Alter
	Navigationsleistung		0,44	0,34	0,33	-0,15	-0,74*
	Durchschnittsgeschwindigkeit	0,43		0,19	0,20	-0,38	-0,81*
	Wortliste abrufen	0,58*	0,03		0,64*	0,57*	-0,24
	Figuren abrufen	0,72*	0,46	0,58*		0,33	-0,20
	TMT-B	0,38	0,72*	0,05	0,40		0,32
	Alter	-0,64*	-0,27	0,15	-0,25	0,19	

**Tabelle 7: Verschiedene Korrelationsanalysen in der aMCI- und Kontrollgruppe.**



**Abbildung 15: Darstellung der Wegtrajektorien und Blickfixationen.** Jeweils links dargestellt sind die Unterschiede in den Wegtrajektorien der aMCI-Patienten und gesunden Normalpersonen mit längerer Aufenthaltsdauer der aMCI-Patienten an Wegkreuzungen (rote Pfeile) sowie deutlich seltenerem Anwenden der Abkürzungsrouten (blaue Pfeile). Jeweils rechts dargestellt sind die Unterschiede der visuellen Fixationen in beiden Gruppen mit insgesamt mehr visuellen Fixationen, betont an Wegkreuzungen, der aMCI-Patienten.



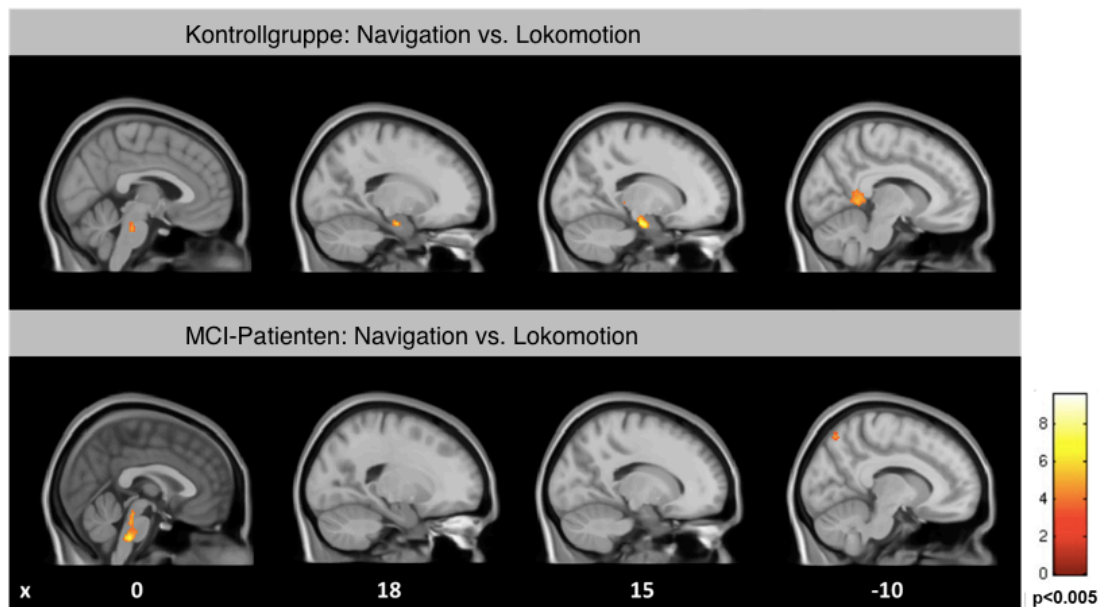


**Abbildung 16: Verwendung der Abkürzungsstrecke während des Navigations-tests im Gruppenvergleich.**

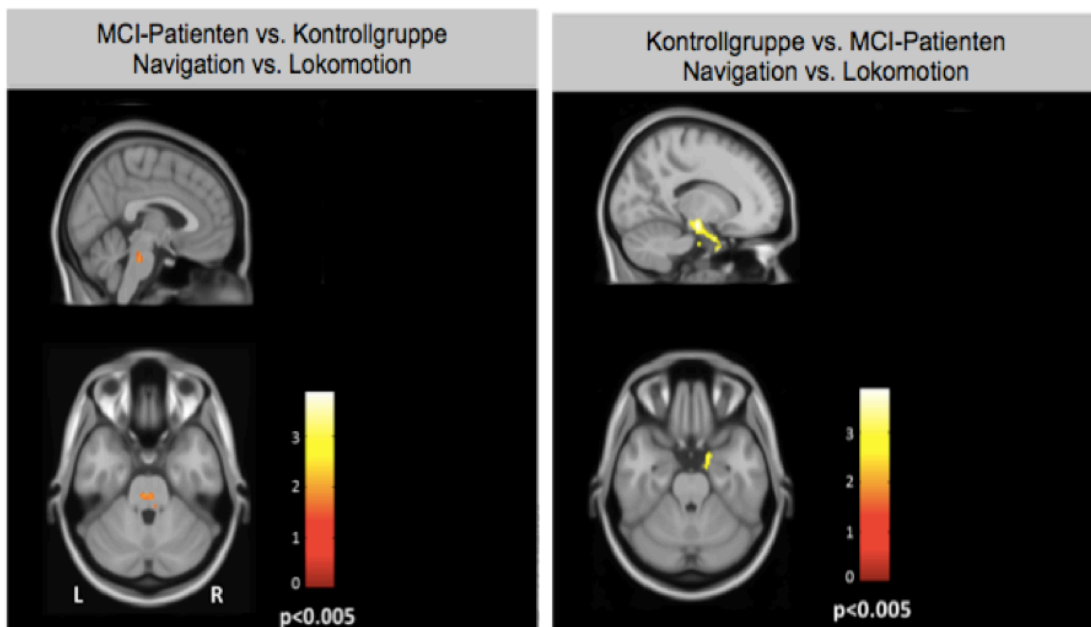
### 3.3 Hirnaktivierungen und Korrelationsanalysen

Bei der gesunden Kontrollgruppe zeigten sich während der Navigationsaufgabe im Vergleich zur stereotypen Lokomotion vermehrte Hirnaktivierungen im rechten vorderen Hippocampus, beidseitig im retrosplenialen Kortex und im pontinen Tegmentum des Hirnstamms ( $p < 0.005$ , Abb. 16).

Bei den aMCI-Patienten hingegen zeigte sich eine vermehrte Hirnaktivierung nur im pontinen Hirnstammtegmentum, nicht aber im rechten vorderen Hippocampus und/oder im retrosplenialen Kortex ( $p < 0.005$ , Abb. 16). Der direkte Gruppenvergleich für beide Bedingungen (Navigation vs. Lokomotion) bestätigte eine signifikant erhöhte Hirnaktivierung im rechten vorderen Hippocampus bei den gesunden Normalpersonen im Vergleich zu den aMCI-Patienten ( $p < 0.005$ , Abb. 17). Umgekehrt bestätigte sich auch bei dieser statistischen Analyse die signifikante Aktivitätserhöhung im pontinen Tegmentum beidseits bei den aMCI-Patienten im Vergleich zu den Normalpersonen ( $p < 0.005$ , Abb. 17).



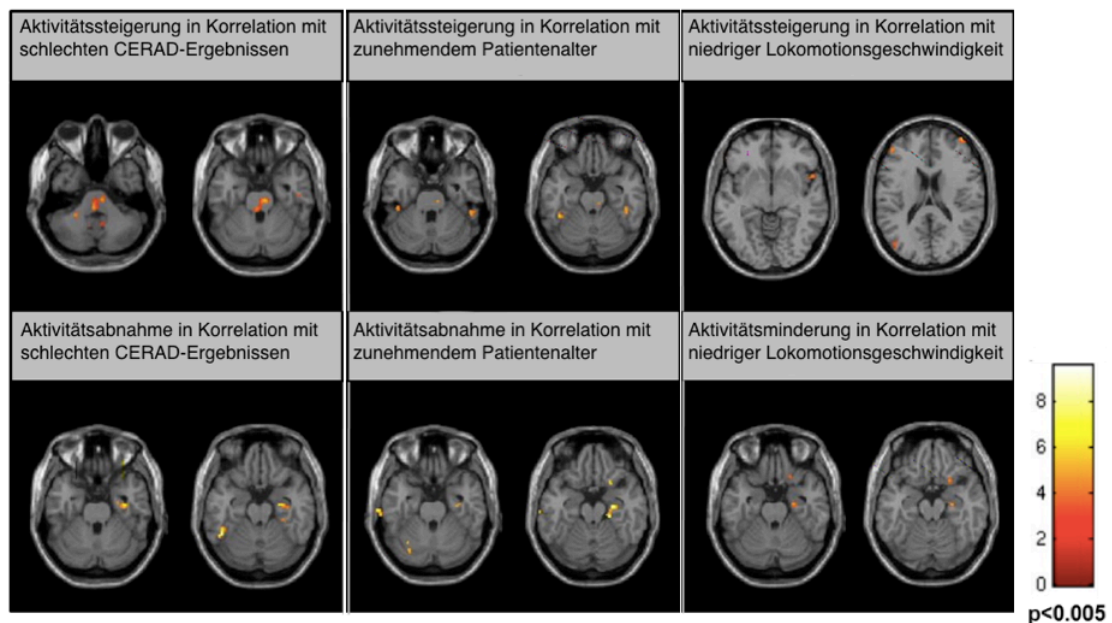
**Abbildung 17: Hirnaktivierungen im FDG-PET während der Navigationsaufgabe.** Oben dargestellt die erhöhten Hirnaktivierungen während der Navigationsaufgabe im vorderen Hippocampus, retrosplenialen Kortex sowie pontinen Tegmentum bei den gesunden Normalpersonen. Unten dargestellt die erhöhten Hirnaktivierungen während der Navigationsaufgabe im pontinen Hirnstamm bei den aMCI-Patienten.



**Abbildung 18: Direkter Gruppenvergleich der Hirnaktivierungen (Navigation vs. Lokomotion).** Links die erhöhte Aktivierung im pontinen Tegmentum bei den aMCI-Patienten im Vergleich zu den gesunden Normalpersonen der Kontrollgruppe. Rechts die erhöhte Aktivierung im vorderen rechten Hippocampus bei den gesunden Normalpersonen im Vergleich zu den aMCI-Patienten.

Die Korrelationsanalysen ergaben in der aMCI-Gruppe eine Korrelation des CERAD-Testergebnisses mit der Aktivierung im vorderen Hippocampus und pontinen Tegmentum derart, dass ein geringeres CERAD-Ergebnis mit einer reduzierten Aktivierung im Hippocampus und einer erhöhten Aktivierung im pontinen Tegmentum einherging ( $p < 0.005$ , Abb. 18). Genau umgekehrt war ein besseres Ergebnis mit einer erhöhten Aktivierung im vorderen Hippocampus sowie geringeren Aktivierung im pontinen Tegmentum korreliert ( $p < 0.005$ , Abb. 18).

Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine erhöhte Aktivierung im posterioren Parahippocampus bei gleichzeitig verminderter Aktivierung im rechten vorderen Hippocampus ( $p < 0.005$ , Abb. 18). Eine höhere selbstgewählte Geschwindigkeit während der Navigationsaufgabe war korreliert mit einer vermehrten Aktivierung des präfrontalen Kortex beidseits ( $p < 0.005$ , Abb. 18), eine geringere selbstgewählte Geschwindigkeit hingegen korrelierte mit einer reduzierten Aktivierung im rechtsseitigen orbitofrontalen Kortex und vorderen Hippocampus ( $p < 0.005$ , Abb. 18).



**Abbildung 19: Korrelationsanalysen der Hirnaktivierungen bei den aMCI-Patienten.** Links dargestellt die Korrelation mit den CERAD-Ergebnissen. Ein besseres Ergebnis im CERAD korrelierte mit einer höheren Aktivierung im vorderen Hippocampus und geringeren Aktivierung im pontinen Tegmentum und umgekehrt. In der Mitte dargestellt die Korrelation mit dem Patientenalter. Ein zunehmendes Alter korrelierte mit einer reduzierten Aktivierung im vorderen Hippocampus und erhöhten Aktivierung im posterioren Parahippocampus. Rechts dargestellt die Korrelation mit der selbstgewählten Gehgeschwindigkeit. Eine reduzierte selbstgewählte Gehgeschwindigkeit korrelierte mit einer reduzierten Aktivierung im rechtsseitigen orbitofrontalen Kortex sowie Hippocampus; eine erhöhte Gehgeschwindigkeit dagegen korrelierte mit einer erhöhten Aktivierung des präfrontalen Kortex.

## 4 Diskussion

Die hauptsächlichen Erkenntnisse der vorliegenden Studie waren folgende:

- 1) Die räumlichen Navigationsfähigkeiten in realer Umgebung sind bei aMCI-Patienten bereits signifikant beeinträchtigt.
- 2) Das visuelle Explorationsverhalten und die Navigationstrajektorie unterscheiden sich grundlegend: aMCI-Patienten zeigen mehr horizontale Suchsakkaden und –fixationen sowie vor allem auch mehr Fixationen auf visuelle Landmarken. Dies ist vermutlich das Korrelat signifikanter Defizite in der zielgerichteten Auswahl sowie Verwendung externer visueller Landmarken zur Raumorientierung. Außerdem verbringen aMCI-Patienten signifikant mehr Zeit an Wegkreuzungen und sie verwenden wesentlich seltener den nicht gezeigten Abkürzungsweg als wahrscheinliches Korrelat grundlegender Defizite der allozentrischen Navigationsstrategie.
- 3) Diese Unterschiede im Navigationsverhalten sind unmittelbar begleitet von einer signifikant reduzierten Aktivierung des rechtsseitigen vorderen Hippocampus. Dies wiederum legt eine herausgehobene Rolle des vorderen Hippocampus bei allozentrischer Navigation nahe. Als direktes bildgebendes Korrelat der erhöhten Anzahl horizontaler Augenbewegungen (Sakkaden und visuelle Fixationen) zeigen aMCI-Patienten erhöhte Aktivierungen in den Arealen für horizontale Augenbewegungen im pontinen Tegmentum.

Zusammenfassend konnten unsere erhobenen Daten zeigen, dass das visuelle Explorationsverhalten während einer Navigationsaufgabe in realer Umgebung aMCI-Patienten von gesunden Normalpersonen unterscheidet. Daher könnten reale Navigationstests, wie der von uns verwendete in der frühzeitigen Diagnosestellung neurodegenerativer Erkrankungen sehr wertvoll sein.

### 4.1 Hirnaktivierungsmuster von aMCI-Patienten während einer Navigationsaufgabe in realer Umgebung

Die bei den gesunden Normalpersonen gesteigerte Hirnaktivierung während der Navigationsaufgabe im rechten vorderen Hippocampus, im retrosplenialen Kortex und im pontinen Tegmentum des Hirnstamms deckt sich mit den bisher veröffentlichten Hirnaktivierungsdaten sowohl für in realer, als auch virtueller Umgebung durchgeführten Navigationstests (Ekstrom *et al.*, 2003; Epstein, 2008; Vann *et al.*, 2009; Zwergal *et al.*, 2016). Wie auch schon durch andere Arbeitsgruppen so beschrieben, konnten wir im direkten Seitenvergleich eine gesteigerte Aktivierung vor allem des rechtsseitigen Hippocampus nachweisen (Ekstrom *et al.*, 2014; Nedelska *et al.*, 2012; Schinazi und Epstein, 2010).

Bei den aMCI-Patienten hingegen konnte während der Navigationsaufgabe eine erhöhte Aktivierung nur im pontinen Tegmentum des Hirnstamms nachgewiesen werden. Die reduzierte Aktivierung im rechten vorderen Hippocampus, im linken Parahippocampus und im retrosplenialen Kortex lassen einen direkten Zusammenhang zwischen einer aMCI-bedingten Funktionsbeeinträchtigung dieser Hirnareale und einer daraus resultierenden Einschränkung der räumlichen Orientierungsfähigkeit vermuten. Für aMCI-Patienten konnten bei VR-Navigationstests deutliche Defizite bei der Verwendung visueller Landmarken als Orientierungshilfen gezeigt werden (Astur *et al.*, 2002; Cushman *et al.*, 2008; Ekstrom *et al.*, 2014; Ekstrom *et al.*, 2003; Epstein und Vass, 2014). Ebenso ließ sich bei aMCI-Patienten ein direkter Zusammenhang zwischen dem rechtsseitigen Hippocampusvolumen und dem Grad der Beeinträchtigung in der räumlichen Navigationsfähigkeit nachweisen (Hort *et al.*, 2007; Nedelska *et al.*, 2012).

Durch Korrelationsanalysen der Ergebnisse im CERAD-Test mit den Hirnaktivierungen konnte bei den aMCI-Patienten für schlechtere CERAD-Ergebnisse eine erhöhte Aktivierung im pontinen Tegmentum bei gleichzeitig verminderter Aktivierung des Hippocampus nachgewiesen werden. Die gesteigerte Aktivität im pontinen Hirnstammtegmentum scheint dabei die erhöhte Anzahl horizontaler Augenbewegungen zu reflektieren und somit direktes Korrelat einer gesteigerten Aktivierung der entsprechenden Hirnstammareale für horizontale Augenbewegungen zu sein. Die Analyse des visuellen Explorationsverhaltens während eines Navigationsparadigmas in realer Umgebung könnte damit als Diagnosekriterium eines MCI bzw. früher neurodegenerativer Veränderungen eingesetzt werden.

Innerhalb beider Untersuchungsgruppen (aMCI und Ktr) konnten signifikante altersabhängige Unterschiede in den Hirnaktivierungen festgestellt werden. Zunehmendes Alter korrelierte mit einer beidseits erhöhten Aktivierung im posterioren Parahippocampus und einem verminderten Glukosemetabolismus im vorderen Hippocampus. Bekanntermaßen gehen mit dem physiologischen Alterungsprozess ein unspezifischer Verlust der weißen Substanz, eine zunehmende Ventrikelgröße, sowie eine Atrophie des medialen Temporallappens im Bereich des Hippocampus und entorhinalen Kortex einher (Konishi und Bohbot, 2013; Wolbers *et al.*, 2008). Wie bereits aus funktionellen Bildgebungsstudien und post-mortem neuropathologischen Untersuchungen bekannt, sind diese Veränderungen bei aMCI-Patienten noch deutlicher ausgeprägt (Braak und Braak, 1995; Konishi und Bohbot, 2013; Slessor *et al.*, 2010; Ziaei *et al.*, 2016).

Eine weitere Korrelationsanalyse konnte einen direkten Zusammenhang zwischen den Aktivierungen im Hippocampus und präfrontaler Kortexareale mit der selbstgewählten Gehgeschwindigkeit während des Navigationstests zeigen. Je niedriger die Geschwindigkeit war, desto geringer waren die Aktivierungen im vorderen Hippocampus und im orbitofrontalen Kortex bei gleichzeitig erhöhter Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die verminderte hippocampale Aktivierung direkt durch die niedrigere Fortbewegungsgeschwindigkeit verursacht wird. Unterstützt wird diese Hypothese durch Untersuchungsergebnisse an Nagetieren, bei denen in einzelnen Zellen und Zellverbänden im entorhinalen Kortex und Hippocampus

eine von der Lokomotionsgeschwindigkeit abhängige Entladungsrate gezeigt werden konnte (Fuhrmann *et al.*, 2015). Nachdem bei der Auswertung der Bilddatensätze der vorliegenden Studie die Hirnaktivierung während stereotyper Lokomotion von denjenigen während der Navigationsaufgabe subtrahiert wurden, erscheint auch eine für die Navigation spezifischere Ursache möglich. Denkbar ist zum Beispiel, dass die signifikanten Defizite bei der Navigationsaufgabe in Folge einer beeinträchtigten allozentrischen Navigationsstrategie und damit dem Aufbau einer sogenannten „inneren kognitiven Raumkarte“ zu einer signifikant reduzierten selbstgewählten Gehgeschwindigkeit während der Navigationsaufgabe führen. Die relativ verminderte Hippocampusaktivierung würde direkt die Defizite in der Verwendung einer allozentrischen Navigationsstrategie widerspiegeln. Die gesteigerten Aktivierungen in dorsolateralen präfrontalen Kortexarealen könnten als Ausdruck einer kompensatorisch dominanten egozentrischen Navigationsstrategie interpretiert werden. Ähnlich zu unseren Daten konnten Dahmani und Bohbot (2015) bei ihren VR-Navigationstests eine gesteigerte Aktivierung des orbitofrontalen präfrontalen Kortex bei Verwendung einer allozentrischen, Hippocampus-abhängigen Navigationsstrategie nachweisen; hingegen bei Verwendung einer egozentrischen, Hippocampus-unabhängigen Strategie zeigte sich eine erhöhte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex. Die Dissoziation der Hirnaktivierungen des PFC während räumlicher Navigation könnten ihre Ursache direkt in der dominierenden Navigationsstrategie haben: so wäre es plausibel, dass die orbitofrontalen Aktivierungen Ausdruck einer Stimulus-Belohnungs-Verknüpfung bei der allozentrischen Navigation darstellen, während die dorsolateralen Aktivierungen Korrelat einer unmittelbaren Verknüpfung von Aktionsplan/Planung eines Handlungsimpulses mit einer Belohnung bei der egozentrischen Navigationsweise darstellen könnten (Dahmani und Bohbot, 2015). Weiter untermauert wird die Rolle des PFC bei der Raumnavigation durch die Ergebnisse von Kerbler *et al.* (2015), der in einem modifiziertem „Morris Water Maze“-Experiment an Alzheimer-Patienten eine signifikante Rolle des Ausmaßes der Atrophie des PFC mit Defiziten in der allozentrischen Navigation zeigen konnte.

## 4.2 Navigationsleistung und –verhalten der aMCI-Patienten

Unsere Ergebnisse einer bereits bei aMCI-Patienten signifikant defizitären räumlichen Orientierungsfähigkeit decken sich mit subjektiven, alltäglichen und klinisch objektivierbaren Erfahrungen sowie insbesondere auch den Ergebnissen vorangegangener Studien an MCI-Patienten (de Condappa und Wiener, 2016; Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009; Livingstone-Lee *et al.*, 2011; Nedelska *et al.*, 2012; Weniger *et al.*, 2011). Zusätzlich zu einer deutlich höheren Fehlerrate im Auffinden der Navigationsziele war auch die selbstgewählte Gehgeschwindigkeit in unserem naturalistischen, alltagsähnlichen Navigationstest bei den aMCI-Patienten signifikant reduziert.

Von besonderem Interesse ist die Frage, welche Faktoren ausschlaggebend dafür sind, dass aMCI-Patienten im Vergleich zu altersgleichen gesunden Normalpersonen signifikant schlechtere Navigationsleistungen zeigen. Angesichts der signifikanten Defizite der aMCI-Gruppe im verbalen Neugedächtnis/der Enkodierung verbaler Gedäch-

nisinhalte in der CERAD-Testbatterie, könnten die Defizite im realen Navigationsparadigma theoretisch alleine die Folge dieser verbalen Neugedächtnisdefizite im korrekten und raschen Erinnern der fünf verschiedenen Navigationsziele sein. Diesen wichtigen Bias können wir jedoch weitestgehend ausschließen, indem wir unmittelbar nach der Explorationsphase die Erinnerung an die verschiedenen Navigationsziele bei jedem Probanden überprüften und dort keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen konnten.

Als nächstes stellten wir uns folglich die Frage, ob die Defizite der aMCI-Patienten auf eine entweder beeinträchtigte egozentrische oder allozentrische Navigationsstrategie oder kombinierte Defizite in beiden Strategien zurückzuführen sind. Egozentrische Navigation bedeutet im Kern eine körperzentrierte, kompassähnliche Navigationsweise, bei welcher Richtungen und Entfernungen ausgehend von der eigenen aktuellen Position im Raum abgeschätzt werden. Dies passiert weitgehend unabhängig vom Hippocampus und wird stattdessen vom hinteren Parietalkortex und den Stammganglien bewerkstelligt (Packard und McGaugh, 1996; Wolbers *et al.*, 2008; Wood *et al.*, 2016). Im krassen Gegensatz hierzu bedeutet allozentrische Navigation eine Straßenkartenähnliche und Umgebungs-zentrierte Strategie, welche unabhängig ist von der eigenen aktuellen Raumposition und wesentlich auf hippocampalen Funktionen beruht (Ekstrom *et al.*, 2014; Epstein und Vass, 2014). Vorangegangene räumliche Navigationsstudien an aMCI-Patienten mittels eines analogen Tests zum Morris water maze task für Nagetiere zeigten, dass SD-MCI-Patienten nur Defizite bei der allozentrischen Navigation zeigten, währenddessen bei MD-MCI-Patienten zusätzlich bereits auch die egozentrische Navigation beeinträchtigt war (Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009; Nedelska *et al.*, 2012). Der von uns verwendete Navigationstest in realer Umgebung ist ein überwiegend allozentrischer Navigationstest, da die Mehrzahl der abgefragten Einzelrouten neuartig und anders sind als die während der Explorationsphase gelernten; darüber hinaus existiert in dem Navigationsparadigma auch ein Abkürzungsweg, welcher in der Explorationsphase nicht gezeigt und verwendet worden ist. Die detaillierte Analyse der Navigationsleistung ergab, dass es bei den fünf während der Explorationsphase gelernten Routen keine Unterschiede zwischen den aMCI-Patienten und gesunden Normalpersonen gab als eindeutigen Hinweis darauf, dass das egozentrische Routenlernen nicht beeinträchtigt war. Allerdings waren die Pseudorandomisierung der Navigationsziele und damit neuartige, nicht gelernte Routen das hauptsächliche Problem für die aMCI-Patienten, welche dort signifikant schlechter abschnitten. Dies spricht dafür, dass die allozentrische Navigation bei den aMCI-Patienten beeinträchtigt ist. Noch weiter bestätigt wird dieses allozentrische Navigationsdefizit durch die dominanten Charakteristika in der Navigationsstrategie der aMCI-Patienten mit einer deutlich längeren Aufenthaltsdauer an den Wegkreuzungen sowie insbesondere die deutlich seltenere Verwendung des Abkürzungsweges. Denn dies impliziert, dass eine sogenannte "kognitive innere Raumkarte" in der unbekannten Umgebung von den aMCI-Patienten nicht adäquat aufgebaut werden konnte. Die beobachteten Hypofunktionen des RSC und HC während des Navigationstests unterstützen die Hypothese eines allozentrischen Navigationsdefizites weiter insofern, da insbesondere diese beiden Hirnareale essenti-

ell sind für den Aufbau einer "kognitiven inneren Raumkarte" (Ekstrom *et al.*, 2014; Epstein und Vass, 2014). In Übereinstimmung zu unseren Daten zeigten Nedelska *et al.* (2012), dass das rechtsseitige Hippocampusvolumen mit der allozentrischen Navigationsleistung bei aMCI-Patienten korreliert.

Schließlich bleibt noch die Frage, welche Verhaltenskorrelate dieser Beeinträchtigung der allozentrischen Navigationsstrategie zu Grunde liegen. Eine Analyse der Augenbewegungsdaten könnte dies näher beleuchten, da frühere VR-basierte Navigationsexperimente überzeugende Anhaltspunkte lieferten, dass Augenbewegungsdatensätze wertvolle Informationen über die Navigationsstrategie einerseits und die hauptsächlichsten Defizite andererseits erbringen können (Astur *et al.*, 2002). Verglichen mit den bisherigen VR-Navigationstests ist einer der größten Vorteile unseres realen Navigationsparadigmas, dass es eine multisensorische Herausforderung darstellt mit den visuellen Landmarken auf der einen Seite, aber auch den zusätzlichen vestibulären und somatosensorischen Afferenzen sowie auch der Motoefferenzkopie auf der anderen Seite (Dieterich und Brandt, 2015; Jeffery *et al.*, 2013; Taube *et al.*, 2013).

Da signifikante (multi)sensorische Defizite wie eine Vestibulopathie, Polyneuropathie und/oder signifikante Visusstörungen bei allen teilnehmenden Probanden ausgeschlossen worden sind, könnten dennoch Defizite in der zentralen Verarbeitung und insbesondere Integration der verschiedenen sensorischen Modalitäten immer noch die hauptsächlichste Erklärung sein, warum die aMCI-Patienten in ihrer allozentrischen Navigationsfähigkeit derart beeinträchtigt sind. Allerdings scheint dies ziemlich sicher nicht die wesentliche und alleinige Ursache zu sein, da wir bei den aMCI-Patienten keine Unterschiede fanden in den Hirnaktivierungen in primären und/oder sekundären sensorischen Kortexarealen sowie auch nicht in denjenigen Hirnarealen, welche bedeutend sind zur Interozeption wie z.B. die vordere Inselrinde und/oder das vordere Cingulum (Smith und Lane, 2015). Zudem ist anzuführen, dass im klinischen Stadium des MCI bislang weder wesentliche neuropathologische Auffälligkeiten wie z.B. intrazelluläre tau-Ablagerungen, extrazelluläre  $\beta$ -Amyloidplaques und/oder eine über das Altersmaß hinausgehende Hirnatrophie, noch bildgebende Hinweise für Funktionsbeeinträchtigungen in primären und/oder sekundären sensorischen Kortexarealen nachgewiesen worden sind (Braak und Braak, 1995; Goerlich *et al.*, 2017).

Schließlich stellt sich noch die Frage, was uns die Analyse der Augenbewegungen über Defizite in der räumlichen Navigationsleistung und -verhalten als Zusatzinformation bringen kann. Livingstone-Lee *et al.* (2011) konnten zeigen, dass sogenannte Heat maps der Blick-/Augenpositionen gute Indikatoren für die vorliegende Navigationsstrategie in einer Umgebung sein können; denn bei allozentrischer Navigation ist die Blick-/Augenposition vorwiegend zentral nach vorne und leicht nach oben gerichtet. Obwohl es natürliche Veränderungen des Blickverhaltens unter unterschiedlichen Lokomotionsbedingungen bei Erwachsenen gibt, sind das häufige und wiederholte Fixieren von visuellen Objekten, eine längere Fixationsdauer einzelner Objekte sowie das visuelle Explorationsverhalten insgesamt gute Parameter zur Unterscheidung gesunder Normalpersonen von aMCI-Patienten (Uiga *et al.*, 2015). Unsere Ergebnisse sind überein-



stimmend mit diesen früheren Studienergebnissen. Die Augen-/Blickpositionen der gesunden Normalpersonen waren überwiegend zentral nach vorne und leicht nach oben gerichtet, währenddessen die heat map der aMCI-Patienten grundlegend unterschiedlich war mit deutlich diffuseren Augen-/Blickbewegungen über das gesamte Gesichtsfeld ohne einen derartigen Fokus nach vorne. Die Analysen der Sakkadenrichtungen und –frequenzen bestätigten dies weiter; denn die aMCI-Patienten hatten mehr horizontale Sakkaden und als direktes bildgebendes Korrelat signifikant höhere Aktivierungen im pontinen Tegmentum, wo die Areale zur Steuerung der horizontalen Augenbewegungen lokalisiert sind.

Noch detailliertere und spezifischere Analysen der Augenbewegungsdaten zeigten, dass die aMCI-Patienten auch deutlich mehr Suchsakkaden und –fixationen hatten, sprich Sakkaden und Fixationen gerichtet auf visuelle Landmarken zur Orientierungshilfe. Resultierend daraus war die Anzahl der visuellen Fixationen auf solche Landmarken und vor allem die Anzahl dieser fixierten Landmarken in der aMCI-Gruppe erhöht.

Die bemerkenswerten und eindeutigen Unterschiede im visuellen Explorationsverhalten während unseres Navigationsparadigmas in realer Umgebung könnten im Grunde zwei Schlussfolgerungen zulassen: erstens, dass aMCI-Patienten deutlich abhängiger sind von externen visuellen Landmarken während räumlicher Navigationsaufgaben in einer realen Umgebung auf Grund eines signifikanten Defizites im Aufbau einer robusten und validen "kognitiven inneren Raumkarte"; zweitens können wir nicht ganz ausschließen, dass bereits die Wahrnehmung, Auswahl und das Zusammenfügen der externen visuellen Orientierungshilfen bei aMCI-Patienten wesentlich gestört sind, welches gewissermaßen die Grundvoraussetzungen zum Erstellen einer solchen "kognitiven inneren Raumkarte" sind. Allerdings würden wir nicht annehmen wollen, dass die grundlegenden Unterschiede in der Navigationsstrategie alleine die Folge von Defiziten in der sekundären Verarbeitung visueller Informationen und der Exekutivfunktionen wie der Auswahl und adäquaten Verwendung von visuellen Landmarken sind. Denn auch insbesondere die erhobenen Hirnaktivierungsmuster während der Navigationsaufgabe würden vielmehr die Hypothese bekräftigen, dass aMCI-Patienten angesichts der hippocampalen Minderaktivierungen hauptsächlich Defizite in der allozentrischen Navigation *per se* hatten.

Des Weiteren zeigte sich innerhalb der aMCI-Gruppe eine eindeutige Korrelation der CERAD-Ergebnisse mit den hippocampalen und pontinen Hirnaktivierungen in folgenderweise: ein schlechterer CERAD-Score korrelierte mit einer reduzierten hippocampalen und erhöhten pontinen Hirnaktivierung sowie umgekehrt ein besserer CERAD-Score mit einer erhöhten hippocampalen und dafür reduzierten pontinen Hirnaktivierung. Im Gegensatz dazu zeigten andere Hirnareale des Navigationsnetzwerkes wie der PHC, RSC oder PPC keine derartigen Korrelationen.

Zusammenfassend sprechen die erhobenen Daten zur Navigationsleistung, -strategie sowie visuellen Exploration während unseres Navigationstests in realer Umgebung für ein signifikantes Defizit der allozentrischen Navigation bei den aMCI-Patienten. Und

tatsächlich war durch die Analyse des visuellen Explorationsverhaltens eine klare Differenzierung von aMCI-Patienten mit gesunden Normalpersonen möglich.

### **4.3 Räumliche Navigation beim physiologischen Altern, bei MCI- sowie Demenzpatienten**

Frühere Studien konnten übereinstimmend darlegen, dass bei steigendem Alter auch ohne zu Grunde liegende neurodegenerative Krankheitsprozesse die räumlichen Navigationsfähigkeiten bemerkbar abnehmen (Harris *et al.*, 2012; Harris und Wolbers, 2014; Rusconi *et al.*, 2015; Wiener *et al.*, 2013). So weisen ältere Probanden im Vergleich zu jüngeren signifikante Defizite in allozentrischen Navigationstests vor, während das egozentrische Routenlernen und die Wiederholung von Routen relativ gut erhalten bleiben (Bohbot *et al.*, 2004; Harris *et al.*, 2012; Rosenbaum *et al.*, 2012). Navigationsaufgaben mit gezielten Diskrepanzen und Konflikten der externen visuellen Informationen und der internen Informationen über das Updating der eigenen Position im Raum mittels der Integration somatosensorischer und vestibulärer Afferenzen zeigten ebensolche Defizite der multisensorischen Integration bei älteren Probanden, welche hauptsächlich durch eine zu geringe Beachtung der externen visuellen Landmarken erklärt werden konnten (Harris und Wolbers, 2014). Verschiedene andere Studien haben zudem gezeigt, dass vor allem der Wechsel von einer ego- zu einer allozentrischen Navigationsstrategie und umgekehrt das hauptsächliche Problem bei zunehmendem Alter sein könnte und sich dieses Defizit wirklich relevant auf Navigationssituationen auch im alltäglichen Leben auswirken könnte (Bohbot *et al.*, 2012; Harris *et al.*, 2012; Wiener *et al.*, 2013). Demnach scheinen substantielle Ähnlichkeiten in der Navigationsleistung und -verhalten während des physiologischen Alterns auf der einen Seite, sowie bei MCI-Patienten auf der anderen Seite, vorzuliegen (Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009). Zwangsläufig ergibt sich daraus die Fragestellung, ob und insbesondere wie man zuverlässig einen gesunden älteren Probanden von einem MCI-Patienten in einer räumlichen Navigationsaufgabe unterscheiden kann. Dies könnte zukünftig insofern eine bedeutende Frage sein, wenn man sich die hohe Konversionsrate eines MCI hin zu einer manifesten AD (Gauthier *et al.*, 2006; Seo *et al.*, 2017; Winblad *et al.*, 2004) sowie die in der Zukunft potentiellen Therapiestrategien der AD in seinen frühen klinischen sowie vor allem präklinischen Stadien vergegenwärtigt (Graham *et al.*, 2017).

Unsere Daten legen nahe, dass aMCI-Patienten wesentlich größere Defizite der allozentrischen Navigation aufweisen als gesunde, ältere Normalpersonen. Des Weiteren implizieren unsere Daten, dass intakte hippocampale Funktionen essentiell sind für die allozentrische Navigation und dies bei den meisten aMCI-Patienten eben nicht mehr der Fall ist. Diese Beobachtung deckt sich auch mit schon existierenden neuropathologischen Befunden und Betrachtungsweisen auf zellulärer Netzwerkebene, welche vermehrte tau-Ablagerungen in Neuronen des entorhinalen Kortex sowie reduzierte Funktionen der sog. "Gitterzellen" (grid cells) während physiologischer Alterungsprozesse

und eine weitere Ausbreitung dieser neuropathologischen Veränderungen sowie funktionellen Beeinträchtigungen auch auf den Hippocampus im MCI-Stadium nachweisen konnten (Fjell et al., 2014; Fu et al., 2017; Yankner et al., 2008). Unsere Studie erbrachte, dass aMCI-Patienten ein deutlich verändertes visuelles Explorationsverhalten in einem realen Navigationsparadigma aufweisen. Die erhöhte Anzahl an Suchsakkaden und –fixationen zusammen mit der deutlich geringeren Verwendung des Abkürzungsweges legen den Schluss nahe, dass der Aufbau einer sogenannten “kognitiven innere Raumkarte” der neuartigen Umgebung, für welche eine intakte HC-Funktion grundlegend ist, das hauptsächliche Problem der aMCI-Patienten darstellt. Bei aMCI-Patienten scheint im Vergleich zu gesunden Normalpersonen die zentrale Integration extern visueller sowie somatosensorischer und vestibulärer Informationen zum dauerhaften Updating der eigenen Position im Raum zu einem Gesamtkonzept der aktuellen Umgebung wesentlich beeinträchtigt zu sein.

Auf Grund der erhobenen Daten sind wir überzeugt, dass die Analyse der Augenbewegungen während eines realen Navigationsparadigmas, wie wir es durchgeführt haben, ein sehr sensibler diagnostischer Test zur Unterscheidung von aMCI-Patienten zu gesunden Normalpersonen sein könnte. Um dies endgültig zu überprüfen, müssen wir unser Paradigma verblindet bei gesunden älteren Normalpersonen und aMCI-Patienten anwenden. Außerdem müssen wir sicherstellen, dass unser Paradigma auch verlässlich diejenigen aMCI-Patienten, welche in den nächsten Jahren tatsächlich eine neurodegenerative Demenz entwickeln, unterscheiden kann von denjenigen, die keine Demenz entwickeln. Wäre dies zutreffend, dann hätte unser Paradigma auch eine hohe Spezifität.

#### **4.4 Limitationen der vorliegenden Studie**

Beim 18-F-FDG-PET appliziert man modifizierte Glukose und die metabolische Zell- und Gewebsaktivität korreliert mit der regionalen Aufnahme des applizierten Glukose-tracers 18-F-FDG. Die klinisch etablierte Anwendung des 18-F-FDG-PET in der Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. der Alzheimer-Erkrankung macht es auch zu einer guten Option zur Untersuchung der räumlichen Orientierungsfähigkeit bei Patienten mit neurodegenerativen Demenzen sowie MCI als mögliche Vorstufe einer solchen Demenz. Allerdings gibt es auch einige Limitationen der PET-Bildgebung bei neurodegenerativen Krankheitsprozessen. Da der Energiemetabolismus durch die Verteilung und Anreicherung der applizierten 18-F-FDG wiedergespiegelt wird, ist die Untersuchung nicht spezifisch für einen bestimmten zellulären Vorgang oder Erregungszustand, sondern sie kann nur eine Annäherung an die sowohl neuronal-zellulären als auch synaptisch-interzellulären Aktivitätsniveaus liefern. Neurochemische Veränderungen, Diskonnektionen bzw. Degenerationen neuronaler Netzwerke und Zellverluste – allesamt wichtige Charakteristika der AD und des MCI (Laforce Jr et al., 2010; Zhang et al., 2014) – können nicht zuverlässig mittels 18-F-FDG-PET-Bildgebung abgebildet werden.

Zudem hat die PET-Bildgebung den Nachteil einer relativ geringen räumlichen Auflösung und liefert damit unschärfere anatomische Informationen als die Magnetresonanztomographie (MRI) (Zhang *et al.*, 2014). Dies ist vor allem limitierend in der Analyse einzelner Subfelder und –areale innerhalb des Hippocampus zur genauen Lokalisation der Unterschiede in der Hirnaktivierung.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die PET-Bildgebung die bislang einzige Möglichkeit darstellt, die Hirnaktivierungen während eines Navigationsparadigmas in realer Umgebung festzustellen (Zwergal *et al.*, 2016). Man kann somit zuverlässig Navigationsleistung und –verhalten mit den Hirnaktivierungen korrelieren. Dies erlaubt wichtige Einsichten zum Verständnis der zerebralen Netzwerke während räumlicher Navigationsaufgaben bei gesunden Normalpersonen und bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. MCI. Die von uns erhaltenen Hirnaktivierungsdaten stimmen weitgehend überein mit den Ergebnissen vorangegangener Bildgebungsdaten bei räumlicher Navigation (Astur *et al.*, 2002; Brandt *et al.*, 2005; Ekstrom *et al.*, 2014; Hort *et al.*, 2007; Laczó *et al.*, 2009; Nedelska *et al.*, 2012).

Schließlich, da wir bislang noch keine Langzeitverlaufsdaten in unserer aMCI-Gruppe erhoben haben sowie auch kein tau-PET und/oder  $\beta$ -Amyloid-PET bei den aMCI-Patienten durchgeführt haben, bleibt eine Unsicherheit, wer aus der aMCI-Gruppe tatsächlich eine neurodegenerative Demenz im weiteren Verlauf entwickeln wird. Aber sowohl eine Erweiterung der aMCI-Gruppengröße mit langfristigen Verlaufsuntersuchungen als auch tau- und  $\beta$ -Amyloid-PET-Bildgebungen bei den aMCI-Patienten sind von uns geplant.

## 4.5 Zusammenfassung

Die aMCI-Patienten zeigten eine signifikant schlechtere Navigationsleistung in einem Navigationsparadigma in einer unbekannten, realen Umgebung. Unsere Analysen legen nahe, dass diese Defizite nicht nur Ausdruck einer reduzierten Präzision bei der Navigation sind, sondern stattdessen eher die Folge einer bereits grundlegend veränderten Navigationsstrategie bei den aMCI-Patienten darstellen. Die aMCI-Patienten hatten signifikant mehr Suchsakkaden und –fixationen, waren jedoch nicht dazu in der Lage, die wichtigen visuellen Landmarken auszuwählen und insbesondere konnten sie keine "kognitive innere Raumkarte" der unbekannten Umgebung erstellen. Die reduzierten Hirnaktivierungen des HC und RSC sind direkter Ausdruck einer defizitären allozentrischen Navigationsstrategie der aMCI-Patienten. Die dafür erhöhten Aktivierungen des pontinen Tegmentums, in dem die Zentren für horizontale Augenbewegungen lokalisiert sind, spiegeln direkt die gesteigerten horizontalen Augenbewegungen (visuelle Fixationen und Sakkaden) der aMCI-Patienten wieder. Zudem war innerhalb der aMCI-Gruppe eine eindeutige Korrelation eines schlechteren CERAD-Ergebnisses mit einer reduzierten Navigationsleistung und hippocampalen Minderaktivierung bei erhöhten pontinen Aktivierungen sowie vice versa feststellbar.

In der Summe legen unsere Daten die Schlussfolgerung nahe, dass das visuelle Explorationsverhalten und vor allem die horizontalen Suchsakkaden und Landmarkenfixationen ein wertvolles und sensitives diagnostisches Instrument darstellen könnten um neurodegenerative Krankheitsprozesse in seinen frühen klinischen oder bestenfalls den präklinischen Stadien erkennen zu können. Dies wiederum könnte insofern zukünftig von enormer Bedeutung sein, da sich immer mehr abzeichnet, dass eine erfolgreiche Therapie neurodegenerativer Demenzen in der frühzeitigen Erkennung der neurodegenerativen Veränderungen und des Verhinderns des Fortschreitens dieser (z.B. durch das Verhindern weiterer Ablagerungen bzw. einer verbesserten Clearance der pathologischen Ablagerungen) liegen könnte.

## Literaturverzeichnis

- Aguirre, G. K. und D'Esposito, M. (1999). **Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy.** *Brain* 122, 1613-1628.
- Aguirre, G. K., Detre, J. A., Alsop, D. C. und D'Esposito, M. (1996). **The parahippocampus subserves topographical learning in man.** *Cerebral cortex* 6, 823-829.
- Aguirre, G. K., Zarahn, E. und D'Esposito, M. (1998). **An area within human ventral cortex sensitive to "building" stimuli: evidence and implications.** *Neuron* 21, 373-383.
- Allegri, R. F., Glaser, F. B., Taragano, F. E. und Buschke, H. (2008). **Mild cognitive impairment: believe it or not?** *International Review of Psychiatry* 20, 357-363.
- Allen, G. L., Kirasic, K. C., Rashotte, M. A. und Haun, D. B. (2004). **Aging and path integration skill: Kinesthetic and vestibular contributions to wayfinding.** *Perception & Psychophysics* 66, 170-179.
- Almkvist, O., Basun, H., Bäckman, L., Herlitz, A., Lannfelt, L., Small, B., Viitanen, M., Wahlund, L. und Winblad, B. (1998). **Mild cognitive impairment—an early stage of Alzheimer's disease?**, Springer.
- Antonova, E., Parslow, D., Brammer, M., Dawson, G., Jackson, S. und Morris, R. (2009). **Age-related neural activity during allocentric spatial memory.** *Memory* 17, 125-143.
- Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., Philpott, L. und Sutherland, R. J. (2002). **Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task.** *Behavioural Brain Research* 132, 77-84.
- Barinaga, M. (1997). **Neuroscience: What Makes Brain Neurons Run?** *Science* 276, 196-198.
- Barnes, C. A. (1979). **Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat.** *Journal of comparative and physiological psychology* 93, 74.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G. und Steer, R. A. (1988). **An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties.** *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 56, 893-897.

- Bekris, L. M., Yu, C.-E., Bird, T. D. und Tsuang, D. W. (2010). **Review article: genetics of Alzheimer disease.** *Journal of geriatric psychiatry and neurology* 23, 213-227.
- Bellassen, V., Iglói, K., de Souza, L. C., Dubois, B. und Rondi-Reig, L. (2012). **Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer's disease diagnosis.** *The Journal of neuroscience* 32, 1942-1952.
- Bohbot, V. D., Iaria, G. und Petrides, M. (2004). **Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections.** *Neuropsychology* 18, 418.
- Bohbot, V. D., McKenzie, S., Konishi, K., Fouquet, C., Kurdi, V., Schachar, R., Boivin, M. und Robaey, P. (2012). **Virtual navigation strategies from childhood to senescence: evidence for changes across the life span.** *Frontiers in aging neuroscience* 4, 28-28.
- Bosco, A., Longoni, A. M. und Vecchi, T. (2004). **Gender effects in spatial orientation: Cognitive profiles and mental strategies.** *Applied cognitive psychology* 18, 519.
- Braak, H. und Braak, E. (1995). **Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes.** *Neurobiology of aging* 16, 271-278.
- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., Darlington, C., Smith, P. und Strupp, M. (2005). **Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans.** *Brain* 128, 2732-2741.
- Burgess, N., Maguire, E. A. und O'Keefe, J. (2002). **The human hippocampus and spatial and episodic memory.** *Neuron* 35, 625-641.
- Burgess, N. und O'Keefe, J. (2011). **Models of place and grid cell firing and theta rhythmicity.** *Current opinion in neurobiology* 21, 734-744.
- Burns, A. und Zaudig, M. (2002). **Mild cognitive impairment in older people.** *The Lancet* 360, 1963-1965.
- Burns, P. C. (1999). **Navigation and the mobility of older drivers.** *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 54, S49-S55.

- 
- Burr, D. C., Morrone, M. C. und Ross, J. (1994). **Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements.** *Nature* 371, 511.
- Buzsáki, G. und Moser, E. I. (2013). **Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system.** *Nature neuroscience* 16, 130-138.
- Byrne, P., Becker, S. und Burgess, N. (2007). **Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery.** *Psychological review* 114, 340.
- Bzdok, D., Heeger, A., Langner, R., Laird, A. R., Fox, P. T., Palomero-Gallagher, N., Vogt, B. A., Zilles, K. und Eickhoff, S. B. (2015). **Subspecialization in the human posterior medial cortex.** *NeuroImage* 106, 55-71.
- Chetelat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F. und Baron, J.-C. (2002). **Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment.** *Neuroreport* 13, 1939-1943.
- Chetelat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F. und Baron, J.-C. (2003). **Mild cognitive impairment Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?** *Neurology* 60, 1374-1377.
- Cornwell, B. R., Johnson, L. L., Holroyd, T., Carver, F. W. und Grillon, C. (2008). **Human hippocampal and parahippocampal theta during goal-directed spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze.** *The Journal of Neuroscience* 28, 5983-5990.
- Cushman, L. A., Stein, K. und Duffy, C. J. (2008). **Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality.** *Neurology* 71, 888-895.
- Dahmani, L. und Bohbot, V. D. (2015). **Dissociable contributions of the prefrontal cortex to hippocampus- and caudate nucleus-dependent virtual navigation strategies.** *Neurobiology of Learning and Memory* 117, 42-50.
- de Condappa, O. und Wiener, J. M. (2016). **Human place and response learning: navigation strategy selection, pupil size and gaze behavior.** *Psychological research* 80, 82-93.
- Dera, T., Boning, G., Bardins, S. und Schneider, E. (2006). **Low-latency video tracking of horizontal, vertical, and torsional eye movements as a basis for 3dof realtime motion control of a head-mounted camera.** Beitrag präsentiert bei: 2006 IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics.



- Dhindsa, K., Drobinin, V., King, J., Hall, G. B., Burgess, N. und Becker, S. (2014). **Examining the role of the temporo-parietal network in memory, imagery, and viewpoint transformations.** *Frontiers in human neuroscience* 8.
- Dieterich, M. und Brandt, T. (2015). **The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 1343, 10-26.
- Ekstrom, A. D., Arnold, A. E. und Iaria, G. (2014). **A critical review of the allocentric spatial representation and its neural underpinnings: toward a network-based perspective.** *Frontiers in human neuroscience* 8.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L. und Fried, I. (2003). **Cellular networks underlying human spatial navigation.** *Nature* 425, 184-188.
- Epstein, R. A. (2008). **Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation.** *Trends in cognitive sciences* 12, 388-396.
- Epstein, R. A. und Vass, L. K. (2014). **Neural systems for landmark-based wayfinding in humans.** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369, 20120533.
- Etienne, A. S., Maurer, R. und Séguinot, V. (1996). **Path integration in mammals and its interaction with visual landmarks.** *The Journal of Experimental Biology* 199, 201-209.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I. und Zimmerman, R. A. (1987). **MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging.** *American Journal of Roentgenology* 149, 351-356.
- Fjell, A. M., Amlien, I. K., Sneve, M. H., Grydeland, H., Tamnes, C. K., Chaplin, T. A., Rosa, M. G. und Walhovd, K. B. (2014). **The roots of Alzheimer's disease: are high-expanding cortical areas preferentially targeted?** *Cerebral Cortex*, bhu055.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. und McHugh, P. R. (1975). **“Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *Journal of psychiatric research* 12, 189-198.
- Fox, P. T. und Raichle, M. E. (1986). **Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 83, 1140-1144.

- Friston, K., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. B., Heather, J. D. und Frackowiak, R. S. (1995). **Spatial registration and normalization of images**. Human brain mapping 3, 165-189.
- Fu, H., Rodriguez, G. A., Herman, M., Emrani, S., Nahmani, E., Barrett, G., Figueroa, H. Y., Goldberg, E., Hussaini, S. A. und Duff, K. E. (2017). **Tau pathology induces excitatory neuron loss, grid cell dysfunction, and spatial memory deficits reminiscent of early Alzheimer's disease**. Neuron 93, 533-541. e535.
- Fuhrmann, F., Justus, D., Sosulina, L., Kaneko, H., Beutel, T., Friedrichs, D., Schoch, S., Schwarz, M. K., Fuhrmann, M. und Remy, S. (2015). **Locomotion, theta oscillations, and the speed-correlated firing of hippocampal neurons are controlled by a medial septal glutamatergic circuit**. Neuron 86, 1253-1264.
- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I. und Moser, M.-B. (2004). **Spatial representation in the entorhinal cortex**. Science 305, 1258-1264.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D. und Chertkow, H. (2006). **Mild cognitive impairment**. The Lancet 367, 1262-1270.
- Goerlich, K. S., Votinov, M., Dicks, E., Ellendt, S., Csukly, G. und Habel, U. (2017). **Neuroanatomical and neuropsychological markers of amnesic MCI: A three-year longitudinal study in individuals unaware of cognitive decline**. Frontiers in aging neuroscience 9.
- Goodglass, H., Kaplan, E. und Weintraub, S. (1983). **Boston naming test**, Lea & Febiger Philadelphia.
- Graham, W. V., Bonito-Oliva, A. und Sakmar, T. P. (2017). **Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies**. Annual Review of Medicine 68, 413-430.
- Grön, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R. und Riepe, M. W. (2000). **Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance**. Nature neuroscience 3, 404-408.
- Gunning-Dixon, F. M. und Raz, N. (2003). **Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study**. Neuropsychologia 41, 1929-1941.
- Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R. C., Breteler, M. M., Nyenhuis, D. L., Black, S. E., Powers, W. J., DeCarli, C., Merino, J. G., Kalra, R. N., Vinters, H. V., Holtzman, D. M., Rosenberg, G. A., Wallin, A., Dichgans, M., Marler, J. R. und Leblanc, G. G. (2006). **National Institute of Neurological Disorders and**

---

**Stroke–Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards.** *Stroke* 37, 2220-2241.

- Hämäläinen, A., Tervo, S., Grau-Olivares, M., Niskanen, E., Pennanen, C., Huuskonen, J., Kivipelto, M., Hänninen, T., Tapiola, M. und Vanhanen, M. (2007). **Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment.** *Neuroimage* 37, 1122-1131.
- Harris, M. A., Wiener, J. M. und Wolbers, T. (2012). **Aging specifically impairs switching to an allocentric navigational strategy.** *Frontiers in aging neuroscience* 4.
- Harris, M. A. und Wolbers, T. (2014). **How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments.** *Neurobiology of aging* 35, 1095-1102.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J. und Burgess, N. (2003). **The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans.** *Neuron* 37, 877-888.
- Head, D., Raz, N., Gunning-Dixon, F., Williamson, A. und Acker, J. D. (2002). **Age-related differences in the course of cognitive skill acquisition: the role of regional cortical shrinkage and cognitive resources.** *Psychology and aging* 17, 72.
- Heneka, M. (2010). **Verlaufsmodifizierende Therapien der Alzheimer-Demenz.** *Der Nervenarzt* 81, 807-814.
- Herholz, K. (2003). **PET studies in dementia.** *Annals of nuclear medicine* 17, 79-89.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bureš, J. und Vlček, K. (2007). **Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 4042-4047.
- Huang, C., Wahlund, L.-O., Svensson, L., Winblad, B. und Julin, P. (2002). **Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment.** *BMC neurology* 2, 9.
- Hunt, E. und Waller, D. (1999). **Orientation and wayfinding: A review.** ONR technical report *N00014-96-0380*.
- Iaria, G., Palermo, L., Committeri, G. und Barton, J. J. (2009). **Age differences in the formation and use of cognitive maps.** *Behavioural brain research* 196, 187-191.

- Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B. und Bohbot, V. D. (2003). **Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice.** The journal of neuroscience 23, 5945-5952.
- Iglói, K., Doeller, C. F., Berthoz, A., Rondi-Reig, L. und Burgess, N. (2010). **Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory.** Proceedings of the National Academy of Sciences 107, 14466-14471.
- Ingram, D. K. (1988). **Complex maze learning in rodents as a model of age-related memory impairment.** Neurobiology of aging 9, 475-485.
- Isaacs, B. und Kennie, A. T. (1973). **The Set test as an aid to the detection of dementia in old people.** The British Journal of Psychiatry 123, 467-470.
- Janzen, G. und Hawlik, M. (2005). **Orientierung im Raum.** Zeitschrift für Psychologie 213, 179-186.
- Jeffery, K. J., Jovalekic, A., Verriotis, M. und Hayman, R. (2013). **Navigating in a three-dimensional world.** Behavioral and Brain Sciences 36, 523.
- Kalová, E., Vlček, K., Jarolímová, E. und Bureš, J. (2005). **Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests.** Behavioural brain research 159, 175-186.
- Kapoor, V., McCook, B. M. und Torok, F. S. (2004). **An Introduction to PET-CT Imaging 1.** Radiographics 24, 523-543.
- Kavcic, V., Fernandez, R., Logan, D. und Duffy, C. J. (2006). **Neurophysiological and perceptual correlates of navigational impairment in Alzheimer's disease.** Brain 129, 736-746.
- Kerbler, G. M., Fripp, J., Rowe, C. C., Villemagne, V. L., Salvado, O., Rose, S., Coulson, E. J. und Initiative, A. s. D. N. (2015). **Basal forebrain atrophy correlates with amyloid  $\beta$  burden in Alzheimer's disease.** NeuroImage: Clinical 7, 105-113.
- Kirasic, K. C. (1991). **Spatial cognition and behavior in young and elderly adults: implications for learning new environments.** Psychology and Aging 6, 10.
- Konishi, K. und Bohbot, V. D. (2013). **Spatial navigational strategies correlate with gray matter in the hippocampus of healthy older adults tested in a virtual maze.** Frontiers in Aging Neuroscience 5

- La Fougere, C., Zwergal, A., Rominger, A., Förster, S., Fesl, G., Dieterich, M., Brandt, T., Strupp, M., Bartenstein, P. und Jahn, K. (2010). **Real versus imagined locomotion: a [18 F]-FDG PET-fMRI comparison.** *Neuroimage* 50, 1589-1598.
- Laczó, J., Vlček, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., Tolar, M., Andel, R., Bojar, M. und Hort, J. (2009). **Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment.** *Behavioural brain research* 202, 252-259.
- Laforce Jr, R., Buteau, J. P., Paquet, N., Verret, L., Houde, M. und Bouchard, R. W. (2010). **The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: a retrospective memory clinic study.** *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®* 25, 324-332.
- Lang, S. und Clonts, D. R. (1997). **Method and apparatus for providing precise location of points on the eye (**
- Lawton, C. A. (1994). **Gender differences in way-finding strategies: Relationship to spatial ability and spatial anxiety.** *Sex roles* 30, 765-779.
- Lawton, C. A. (2010). **Gender, spatial abilities, and wayfinding.** In: *Handbook of gender research in psychology*, Springer, S. 317-341.
- Lawton, C. A., Charleston, S. I. und Zieles, A. S. (1996). **Individual-and gender-related differences in indoor wayfinding.** *Environment and Behavior* 28, 204-219.
- Livingstone-Lee, S. A., Murchison, S., Zeman, P. M., Gandhi, M., van Gerven, D., Stewart, L., Livingston, N. J. und Skelton, R. W. (2011). **Simple gaze analysis and special design of a virtual Morris water maze provides a new method for differentiating egocentric and allocentric navigational strategy choice.** *Behavioural Brain Research* 225, 117-125.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B. und Kawas, C. (2003). **Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1.** *Archives of neurology* 60, 1385-1389.
- Lövdén, M., Schellenbach, M., Grossman-Hutter, B., Krüger, A. und Lindenberger, U. (2005). **Environmental topography and postural control demands shape aging-associated decrements in spatial navigation performance.** *Psychology and aging* 20, 683.

- Luck, T., Riedel-Heller, S., Wiese, B., Stein, J., Weyerer, S., Werle, J. e., emsp14, al, Kaduszkiewicz, H., Wagner, M., Mösch, E. und Zimmermann, T. (2009). **CERAD-NP-testbatterie: alters-, geschlechts- und bildungsspezifische normen ausgewählter subtests**. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 42, 372-384.
- Mackworth, N. H. und Thomas, E. L. (1962). **Head-mounted eye-marker camera**. JOSA 52, 713-716.
- Maguire, E. (2001). **The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings**. Scandinavian journal of psychology 42, 225-238.
- Maguire, E. A., Burgess, N. und O'Keefe, J. (1999). **Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates**. Current opinion in neurobiology 9, 171-177.
- Maguire, E. A. und Mullally, S. L. (2013). **The hippocampus: a manifesto for change**. Journal of Experimental Psychology: General 142, 1180.
- Mahmood, O., Adamo, D., Briceno, E. und Moffat, S. D. (2009). **Age differences in visual path integration**. Behavioural brain research 205, 88-95.
- Mapstone, M., Steffenella, T. M. und Duffy, C. J. (2003). **A visuospatial variant of mild cognitive impairment Getting lost between aging and AD**. Neurology 60, 802-808.
- McLay, R., Freeman, S., Harlan, R., Kastin, A. und Zadina, J. (1999). **Tests used to assess the cognitive abilities of aged rats: their relation to each other and to hippocampal morphology and neurotrophin expression**. Gerontology 45, 143-155.
- Mendez, M. F. und Cherrier, M. M. (2003). **Agnosia for scenes in topographagnosia**. Neuropsychologia 41, 1387-1395.
- Miller, A. M., Vedder, L. C., Law, L. M. und Smith, D. M. (2014). **Cues, context, and long-term memory: the role of the retrosplenial cortex in spatial cognition**. Frontiers in human neuroscience 8.
- Mittelstaedt, M.-L. und Mittelstaedt, H. (1980). **Homing by path integration in a mammal**. Naturwissenschaften 67, 566-567.
- Moffat, S. D., Elkins, W. und Resnick, S. M. (2006). **Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation**. Neurobiology of aging 27, 965-972.

- Moffat, S. D., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M. und Raz, N. (2007). **Extrahippocampal contributions to age differences in human spatial navigation.** *Cerebral Cortex* 17, 1274-1282.
- Moffat, S. D., Zonderman, A. B. und Resnick, S. M. (2001). **Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task.** *Neurobiology of aging* 22, 787-796.
- Moms, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., Van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E. D. und Clark, C. (1989). **The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease.** *Neurology* 39, 1159-1159.
- Monacelli, A. M., Cushman, L. A., Kavcic, V. und Duffy, C. J. (2003). **Spatial disorientation in Alzheimer's disease The remembrance of things passed.** *Neurology* 61, 1491-1497.
- Morbelli, S., Piccardo, A., Villavecchia, G., Dessi, B., Brugnolo, A., Piccini, A., Caroli, A., Frisoni, G., Rodriguez, G. und Nobili, F. (2010). **Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 37, 36-45.
- Mosconi, L. (2005). **Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 32, 486-510.
- Mosconi, L., De Santi, S., Li, Y., Li, J., Zhan, J., Tsui, W. H., Boppana, M., Pupi, A. und de Leon, M. J. (2006). **Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 33, 210-221.
- Mosconi, L., Tsui, W.-H., De Santi, S., Li, J., Rusinek, H., Convit, A., Li, Y., Boppana, M. und De Leon, M. (2005). **Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD Automated FDG-PET image analysis.** *Neurology* 64, 1860-1867.
- Moser, E. I., Kropff, E. und Moser, M.-B. (2008). **Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system.** *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 69-89.
- Nedelska, Z., Andel, R., Laczó, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisy, J., Sheardova, K., Bureš, J. und Hort, J. (2012). **Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 2590-2594.

- 
- Newman, M. C. und Kaszniak, A. W. (2000). **Spatial memory and aging: performance on a human analog of the Morris water maze.** *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 7, 86-93.
- Nico, D., Piccardi, L., Iaria, G., Bianchini, F., Zompanti, L. und Guariglia, C. (2008). **Landmark based navigation in brain-damaged patients with neglect.** *Neuropsychologia* 46, 1898-1907.
- O'keefe, J. und Nadel, L. (1978). **The hippocampus as a cognitive map**, Bd. 3, Clarendon Press Oxford.
- O'Neill, M. J. (1991). **Effects of signage and floor plan configuration on wayfinding accuracy.** *Environment and Behavior* 23, 553-574.
- Packard, M. G. und McGaugh, J. L. (1996). **Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning.** *Neurobiology of learning and memory* 65, 65-72.
- Palmer, K., Wang, H.-X., Bäckman, L., Winblad, B. und Fratiglioni, L. (2002). **Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project.** *American Journal of Psychiatry*.
- Panza, F., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, A. und Solfrizzi, V. (2007). **Heterogeneity of mild cognitive impairment and other predementia syndromes in progression to dementia.** *Neurobiology of aging* 28, 1631-1632.
- Park, D. (2012). **Cognitive aging: A primer**, Psychology Press.
- Pazzaglia, F. und De Beni, R. (2001). **Strategies of processing spatial information in survey and landmark-centred individuals.** *European Journal of Cognitive Psychology* 13, 493-508.
- Petersen, R. C. (2004). **Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.** *Journal of internal medicine* 256, 183-194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. und Kokmen, E. (1999). **Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.** *Archives of neurology* 56, 303-308.
- Pfluger, M., Aebi, C. und Monsch, A. (2003). **German-language version of the CERAD neuropsychological test battery.** *Z Klin Psychol Psychother* 32, 64-66.



- 
- Phelps, M., Huang, S., Hoffman, E., Selin, C., Sokoloff, L. und Kuhl, D. (1979). **Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method.** *Annals of neurology* 6, 371-388.
- Raichle, M. E. und Mintun, M. A. (2006). **Brain work and brain imaging.** *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 449-476.
- Rankin, K., Mucke, L., Miller, B. und Gorno-Tempini, M. (2007). **Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI.** *Neurology* 69, 986-997.
- Rayner, K. (1998). **Eye movements in reading and information processing: 20 years of research.** *Psychological bulletin* 124, 372.
- Reitan, R. M. (1971). **Trail making test results for normal and brain-damaged children.** *Perceptual and motor skills* 33, 575-581.
- Ritchie, K. (2004). **Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective.** *Dialogues in clinical neuroscience* 6, 401.
- Ritchie, K. und Lovestone, S. (2002). **The dementias.** *The Lancet* 360, 1759-1766.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C. und Davis, K. L. (1984). **A new rating scale for Alzheimer's disease.** *The American journal of psychiatry.*
- Rosenbaum, R. S., Winocur, G., Binns, M. A. und Moscovitch, M. (2012). **Remote spatial memory in aging: all is not lost.** *Frontiers in aging neuroscience* 4.
- Rusconi, M. L., Suardi, A., Zanetti, M. und Rozzini, L. (2015). **Spatial navigation in elderly healthy subjects, amnesic and non amnesic MCI patients.** *Journal of the neurological sciences* 359, 430-437.
- Saucier, D. M., Green, S. M., Leason, J., MacFadden, A., Bell, S. und Elias, L. J. (2002). **Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies?** *Behavioral neuroscience* 116, 403.
- Schinazi, V. R. und Epstein, R. A. (2010). **Neural correlates of real-world route learning.** *Neuroimage* 53, 725-735.
- Schneider, E., Villgrattner, T., Vockeroth, J., Bartl, K., Kohlbecher, S., Bardins, S., Ulbrich, H. und Brandt, T. (2009). **EyeSeeCam: an eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration.** *Ann N Y Acad Sci* 1164, 461-467.

- 
- Seo, E. H., Park, W. Y. und Choo, I. L. H. (2017). **Structural MRI and Amyloid PET Imaging for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis**. *Psychiatry Investig* 14, 205-215.
- Sjölander, M., Höök, K., Nilsson, L.-G. und Andersson, G. (2005). **Age differences and the acquisition of spatial knowledge in a three-dimensional environment: evaluating the use of an overview map as a navigation aid**. *International Journal of Human-Computer Studies* 63, 537-564.
- Slessor, G., Laird, G., Phillips, L. H., Bull, R. und Filippou, D. (2010). **Age-related differences in gaze following: Does the age of the face matter?** *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 65, 536-541.
- Smith, R. und Lane, R. D. (2015). **The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states**. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 57, 1-29.
- Spiers, H. J. und Maguire, E. A. (2006). **Thoughts, behaviour, and brain dynamics during navigation in the real world**. *Neuroimage* 31, 1826-1840.
- Spiers, H. J. und Maguire, E. A. (2007). **Decoding human brain activity during real-world experiences**. *Trends in cognitive sciences* 11, 356-365.
- Taube, J. S., Valerio, S. und Yoder, R. M. (2013). **Is navigation in virtual reality with fMRI really navigation?** *Journal of cognitive neuroscience* 25, 1008-1019.
- Tolman, E. C. (1973). **Cognitive maps in rats and men**. *Image and environment: cognitive mapping and spatial behavior*, 27-50.
- Tombaugh, T. N. (2004). **Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education**. *Archives of clinical neuropsychology* 19, 203-214.
- Uiga, L., Cheng, K. C., Wilson, M. R., Masters, R. S. und Capio, C. M. (2015). **Acquiring visual information for locomotion by older adults: A systematic review**. *Ageing research reviews* 20, 24-34.
- Vann, S. D., Aggleton, J. P. und Maguire, E. A. (2009). **What does the retrosplenial cortex do?** *Nature Reviews Neuroscience* 10, 792-802.
- Wahlund, L. O., Pihlstrand, E. und Jönhagen, M. E. (2003). **Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic**. *Acta Neurologica Scandinavica* 107, 21-24.

- Wang, R. F. und Spelke, E. S. (2002). **Human spatial representation: Insights from animals**. Trends in cognitive sciences 6, 376-382.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S. und Irle, E. (2011). **Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment**. Neuropsychologia 49, 518-527.
- Weyerer, S. und Bickel, H. (2006). **Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter**, Bd. 764, W. Kohlhammer Verlag.
- Whitwell, J. L., Petersen, R. C., Negash, S., Weigand, S. D., Kantarci, K., Ivnik, R. J., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Smith, G. E. und Jack, C. R. (2007). **Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment**. Archives of Neurology 64, 1130-1138.
- Whitwell, J. L., Shiung, M. M., Przybelski, S., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C. und Jack, C. (2008). **MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment**. Neurology 70, 512-520.
- Wiener, J. M., de Condappa, O., Harris, M. A. und Wolbers, T. (2013). **Maladaptive bias for extrahippocampal navigation strategies in aging humans**. The Journal of Neuroscience 33, 6012-6017.
- Wilkniss, S. M., Jones, M. G., Korol, D. L., Gold, P. E. und Manning, C. A. (1997). **Age-related differences in an ecologically based study of route learning**. Psychology and aging 12, 372.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M. und Almkvist, O. (2004). **Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment**. Journal of internal medicine 256, 240-246.
- Wolbers, T., Hegarty, M., Büchel, C. und Loomis, J. M. (2008). **Spatial updating: how the brain keeps track of changing object locations during observer motion**. Nature neuroscience 11, 1223-1230.
- Wood, R. A., Moodley, K. K., Lever, C., Minati, L. und Chan, D. (2016). **Allocentric Spatial Memory Testing Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Dementia: An Initial Proof-of-Concept Study**. Frontiers in Neurology 7.
- Yankner, B. A., Lu, T. und Loerch, P. (2008). **The aging brain**. Annu. Rev. pathmechdis. Mech. Dis. 3, 41-66.

- Yarowsky, P. und Ingvar, D. (1981). **Symposium summary. Neuronal activity and energy metabolism.** Beitrag präsentiert bei: Federation proceedings.
- Zhang, S., Smailagic, N., Hyde, C., Noel-Storr, A. H., Takwoingi, Y., McShane, R. und Feng, J. (2014). **<sup>11</sup>C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI).** The Cochrane Library.
- Ziaei, M., Burianová, H., von Hippel, W., Ebner, N. C., Phillips, L. H. und Henry, J. D. (2016). **The impact of aging on the neural networks involved in gaze and emotional processing.** Neurobiology of Aging 48, 182-194.
- Ziegler, U. und Doblhammer, G. (2009). **Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland–Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002.** Gesundheitswesen 71, 281-290.
- Zwergal, A., Schöberl, F., Xiong, G., Pradhan, C., Covic, A., Werner, P., Trapp, C., Bartenstein, P., la Fougère, C. und Jahn, K. (2016). **Anisotropy of human horizontal and vertical navigation in real space: behavioral and PET correlates.** Cerebral Cortex 26, 4392-4404.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Philipp Werner  
Geburtsdatum und -ort: 19.02.1989 in Regensburg

### Schulbildung

2009 Abitur am Goethe-Gymnasium Regensburg  
2009 Pirckheimer-Preisträger für die beste Facharbeit im Fach Geschichte

### Hochschulausbildung

10/2009-10/2011 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
10/2011 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2011-10/2014 Klinischer Abschnitt an der Technischen Universität München  
10/2014 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
10/2014-03/2015 PJ, Chirurgie, Barmherzige Brüder München  
03/2015-06/2015 PJ, Innere Medizin, Kantonsspital Uri (Schweiz)  
06/2015-10/2015 PJ, Gynäkologie, Klinikum rechts der Isar  
10/2015 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Beruflicher Werdegang

Seit 02/2016 Assistenzarzt in der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie; Klinikum Rosenheim

### Publikationen

Philipp Werner (2010): Privatfotos aus dem Zweiten Weltkrieg: Ein Zugang zu meinem Großvater? In: Doris Katheder u. Matthias Weiß (Hrsg.): Unsere Geschichte; zwischen heißer Erinnerung und „cooler“ Reflexion. Echter-Vlg.

Zwergal, A., Schöberl, F., Xiong, G., Pradhan, C., Covic, A., Werner, P., Trapp, C., Bartenstein, P., la Fougère, C. und Jahn, K. (2016). Anisotropy of human horizontal and vertical navigation in real space: behavioral and PET correlates. Cerebral Cortex 26, 4392-4404.

## Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich, Philipp Werner, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel **„Visuelles Explorationsverhalten und FDG-PET basierte Hirnaktivierungen während eines räumlichen Navigationstests in realer Umgebung – ein sensitiver Marker für Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung“** selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken entnommen wurden, sind in jedem Fall unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht oder in anderer Form als Prüfungsleistung vorgelegt worden.

Rosenheim, 8.11.2018

Ort, Datum

Philipp Werner

Unterschrift